

Über Herzmuskelveränderungen bei Morbus Haemolyticus Neonatorum

(Zugleich ein Beitrag zur Frage der vacuolären
Degeneration der Herzmuskelfasern)

von

Karl-Heinz Bechtelsheimer

1959

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Direktor: Professor Dr. med. Fritz Klinge

Über Herzmuskelveränderungen bei Morbus Haemolyticus Neonatorum

(Zugleich ein Beitrag zur Frage der vacuolären
Degeneration der Herzmuskelfasern)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

vorgelegt von
Karl-Heinz Bechtelsheimer
aus Frankenthal

Mainz, den 4. Februar 1959



Dekan: Prof. Dr. med. Lossen
Referent: Prof. Dr. med. H. G. Fassbender
Korreferent: Prof. Dr. med. F. Klinge

Datum des Diploms 4. Feb. 1959

Inhaltsverzeichnis.

A. Bis jetzt bekannte pathologisch-anatomische Befunde bei morbus haemolyticus neonatorum	S.4.
B. Eigene Untersuchungen an Hand von 8 Fällen mit ge- nauer Beschreibung der histologischen Veränderungen	S.13.
C. Literaturübersicht über die vacuoläre Degeneration des Herzmuskels im allgemeinen	S.23.
D. Diskussion der Morpho- und Pathogenese der beschrie- benen Herzmuskelveränderungen	S.40.
E. Zusammenfassung.	S.57.
F. Literaturverzeichnis	S.58.

A.) Bis jetzt bekannte pathologisch-anatomische Befunde bei Erythroblastose.

Nachdem LANDSTEINER und WIENER eine neue Blutkörpercheneigenschaft, den Rh-faktor bei Menschen entdeckt hatten, welcher durch ein, mittels Injektion von Rhesusaffenblut beim Meerschweinchen gewonnenes Immunserum nachgewiesen wurde, fanden im Jahre 1941 LEVINE und seine Mitarbeiter, daß ein großer Teil der sogenannten fetalen Erythroblastosen auf einer Inkompatibilität der Rh-rh Konstellation zwischen Mutter und Kind beruhe. Seit dieser Zeit wurden zahlreiche pathologisch-anatomische Befunde erhoben, bei denen ein direkter oder indirekter Zusammenhang mit dem Grundleiden angenommen wurde. Zusammenfassende Literatur siehe POTTER (128), ZOLLINGER (167, 169).

Heute fasst man unter dem Begriff des Morbus haemolyticus neonatorum vier verschiedene Krankheitsbilder zusammen:

1. Anaemia neonatorum.
 2. Ikterus praecox et gravis.
 3. Hydrops fetus universalis.
 4. Die Lebercirrhose der Neugeborenen und der Säuglinge.
- ZOLLINGER (167, 168, 169), MARTIUS (97), BICKENBACH (19).

I.)

Der wohl auffälligste Befund bei Kindern mit Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) ist die mehr oder minder ausgeprägte extra- und intraossäre myeloide Systemhyperplasie. Diese, zuweilen extrem verstärkte ortho- und heterotope Blutbildung wird von vielen Autoren wie BERBLINGER (17), PHILLIPS (124, 125, KIVEL (74), BICKENBACH (19), ROTTER-BÜNGELER (137) und BÜCHNER (28) als Kompensationsversuch auf die mehr oder minder starke haemolytische Anaemie betrachtet. ZOLLINGER (167, 169) deutet sie als unspezifische Reaktion des fetalen Mesenchyms auf, unter Umständen ganz verschiedene, vorwiegend toxische, nicht leukozytotoxische Reize, wobei der Blutzerfall und die daraus folgende Anaemie unterstützend wirken sollen. Diese Reaktion soll der lympho-plasmozytären Reaktion des späteren Alters bei entsprechenden Alterationen gleichkommen. PATZER und PATZER-STECH (118, 119) schließen sich dieser Ansicht an.

II.)

Fast konstant findet sich in den meisten Fällen eine Spleno-

megalie, bei der das Organ makroskopisch eine intensiv dunkelblau-rote Farbe und Konsistenzvermehrung zeigt. Histologisch findet sich eine weitgehende Reduktion der weißen Pulpa mit Verkleinerung der Follikel (POTTER 128, 129, ROTTER-BÜNGELER 137, ZOLLINGER 167, 169). Diese Reduktion der weißen Pulpa kann so weit gehen, daß die Gefäße, die normalerweise in einen Mantel von Lymphozyten eingekleidet sind, völlig nackt in der Pulpa liegen können (POTTER 128). In den Reticulumaschen erkennt man jugendliche rote und weiße Zellen in wechselnder Menge, bis zur weitgehenden Überlagerung der Organstruktur durch erythro- und leukoblastische Infiltrate (POTTER 129). Auch die Sinusoide können durch diese jugendlichen Zellen ausgefüllt sein, meist aber sind sie hier spärlicher vertreten (ZOLLINGER 167). Auch die Reticulumzellen sind nach ZOLLINGER vermehrt, sie überwiegen sogar im Vergleich zu den Blutbildungsherden. Kapsel und Trabekel sind unverändert. Über Milzrupturen berichten BECKMANN-FELDMANN-SCHÜMMELFELDER (14), GIERKE (53) und RANSTROEM (131). Auch in unserem Material findet sich eine Milzruptur.

III.)

Auch die Leber kann stark vergrößert sein, manchmal bis zu 50% (POTTER 129), allerdings bleibt diese Vergrößerung proportional hinter der der Milz zurück (POTTER 128). Bei der makroskopischen Betrachtung zeigt die Leber ein typisch gelbbraunes und trübes Aussehen, die Läppchenzeichnung ist verwischt; mikroskopisch ist sie von ausgedehnten Blutbildungsherden durchsetzt. Diese Blutbildung ist zwar gemischtzellig, nicht selten aber überwiegen die weißen Zellen (ZOLLINGER 167). Die Blutbildungsherde finden sich sowohl intra- als auch extracapillär angeordnet (ZOLLINGER 167, 169). Die Läppchenstruktur ist dadurch verwaschen, die Leberzellbalken sind zusammengedrückt. Die Kupffer'schen Sternzellen zeigen deutliche Schwellung und können phagozytierte Erythrozyten, Eisen- und Bilirubinkörnchen enthalten. (ZOLLINGER 167, 169). Die DISSE'schen Räume können, vor allem bei Hydrops congenitus erweitert sein und Eiweißmassen enthalten (PATZER und STECH 109, ZOLLINGER 167). In den Glisson'schen Dreiecken sind die eosinophilen Myelozyten meist zahlreich (ZOLLINGER 167). Beim Ikterus gravis neonatorum liegt ein entsprechender Ikterus der Leber vor mit Gallekoazervaten in den interzellulären Gallecapillaren und Gallepigmentablagerung in den Leberzellen, wobei die zentralen Läppchenanteile bevorzugt sind. Als Zeichen des Leberschadens werden Dissoziation der Leberzellen, Schwel-

lung derselben, Nekrobiosen und Kernpyknosen sowie in späteren Stadien feintropfige Verfettungen beschrieben. BÜCHNER (21) erwähnt kleine Parenchymnekrosen, die er hypoxamisch entstanden deutet. Auch SCHMENGLE (140) berichtet über zentrale Nekrosen der Läppchen. Bei POTTER (127, 128) finden sich Angaben über eine leichte Vermehrung des intralobulären und periportalten Bindegewebes. SCHMENGLE (140) erwähnt eine diffuse Fibrose, vornehmlich der Läppchenperipherie und ist der Ansicht, daß sich Nekrosen und Fibrosen bereits vor der Geburt entwickeln. ZOLLINGER (167, 169) grenzt als vierte Spielart des Morbus haemolyticus neonatorum eine panlobuläre Lebercirrhose ab. Oft sind die Gitterfasern bereits bei der Geburt schon verdickt. Diese Verstärkung der Silberfasern kann weiter zunehmen, sie können sich mit Kollagen imprägnieren und letztlich kann eine diffuse Fibrose resultieren. Die Leberzellen werden dabei aus dem Verband gesprengt, manchmal kommt es zur Bildung hepatogener Riesenzellen. EGGIMANN (41) beschreibt einen Fall mit vorwiegend zentrallobulärer Fibrose und Kalkeinlagerung bei Hydrops congenitus.

Gelegentlich werden auch extra- oder intrahepatische Gallengangsverschlüsse beobachtet (Lit. bei ZOLLINGER 168, 169 und HEROLD 65). ZOLLINGER vermutet, daß es sich dabei um sekundäre entzündliche Veränderungen handelt. Genau wie bei der Lebercirrhose des Erwachsenen kann es bei einer Cirrhose im Verlauf eines M.h.n. zu Adenombildungen und letztlich auch zur Ausbildung eines hyperplasiogenen primären Leberzellcarcinoms kommen. ZOLLINGER (169) berichtet über einen solchen Fall. Im Blut der Lebervenen fand der gleiche Autor neben freien Eisenkörnchen und Kristallen auch freie Zellen mit positiver Eisenreaktion.

IV.)

Auch in den Lymphknoten wurden Blutbildungsherde beobachtet. POTTER (127, 128) berichtet über eine Umwandlung der Lymphonoduli des Magens und der PEYER'schen Plaques des Dünndarmes im Blutbildungsherde. Weitere Blutbildungsherde wurden beschrieben in der Muskulatur, der Subcutis (POTTER 127, 128), in der Epididymis (POTTER 128), Nieren, Pankreas (BENECKE 15, EGGIMANN 41, POTTER 128, ZOLLINGER 165), Thymus, Nebennieren, Plazenta und Kopfspeicheldrüsen (SEIFERT 147).

V.)

In allen Organen kann weiterhin eine Siderose wechselnden Grades bestehen, allerdings mit deutlicher Bevorzugung von Milz und Leber. Eine ungewöhnlich starke Eisenablagerung im excretorischen Teil des Pankreas beschreiben ZEITLHOFER und SPEISER 165). Die Haemosiderose der Lymphknoten ist nach ZOLLINGER Folge der oft beobachteten Gewebsblutungen (169).

VI.)

Als Ausdruck einer gesteigerten Capillarpermeabilität stellen sich Oedeme in Hirn (PATZER 117, ZOLLINGER 167), Hirnhäuten (PATZER 117), Herz, Lungen, Leber (PATZER und STECH 118), Magen- und Darmschleimhäuten (PATZER 117) und Muskeln sowie Bindegewebe (POTTER 127) ein, außerdem Ergüsse in den serösen Höhlen (POTTER 128, ZOLLINGER 169). In ausgeprägteste Form finden sich diese Oedeme bei Hydrops congenitus.

VII.)

Auch an den Nieren werden eine ganze Reihe von Veränderungen beschrieben. Vor allem finden sich auch hier Blutbildungsherde, meist im Bereich der Markrindengrenze (ZOLLINGER 169). Gelegentlich liegen sie auch in ausgedehnterem Maße in der Rinde (POTTER 128). Kleinere Blutbildungsherde können auch im Nierenbeckenbindegewebe beobachtet werden (ZOLLINGER 167). Diese Herde liegen fast immer perivaskulär (POTTER 128, ZOLLINGER 164, 165). In einem der POTTER'schen Fälle war es durch diese excessive lokale Erythropoese zu einer partiellen Infarzierung beider Nieren gekommen (128). An den Glomerula werden meist nur Verquellungen der Basalmembranen beobachtet. Ganz vereinzelt fanden sich auch eisenpositive Mesothelzellen in den Glomerula. Eine starke Eisenspeicherung wird dagegen in den Epithelien der proximalen Hautstücke beschrieben. Auch im Lumen der Tubuli lässt sich ein eisenpositives Material nachweisen. Die Hauptstückepithelien sind zum Teil geschwollen, körnelig, wabig oder trüb (ZOLLINGER 167, 169). Der gleiche Autor beschreibt auch Haemoglobingranula im Lumen der Hauptstücke, gelegentlich auch in den Zwischenstücken. Haemoglobinzylinder sind dagegen selten. Auch ikterisches Pigment wird in den Tubulusepithelien gefunden. Nach ZOLLINGER (169) ist die Rinde oft ischaemisch, die Papillen dagegen zeigen eine starke Capillarfüllung. Er nimmt an, es handle sich dabei nicht um eine Hyperaemie sondern um eine Stase, denn in einem Teil seiner Fälle

fand er Papillarspitzennekrosen. BENECKE (15) beobachtete bei drei Fällen von Ikterus gravis Glykogenspeicherung in den Tubuluszellen, während ZOLLINGER (167) sie in frischen Nierenschnitten vermisste.

VIII.)

Eine weitere Organmanifestation der Erythroblastose ist der Kernikterus (SCHMORL 141). Hier können befallen sein: Thalamus, Corpus subthalamicum, Corpus striatum, Nucleus dentatus, Flocculus, Vermis posterior, craniale Hirnnervenkerne, lamina quadrigemina, Ventrikelependym, die graue Substanz des Rückenmarks und besonders der Gyrus hippocampus (JAKOB 69, PENTSCHEW 120, 121, PETERS 122, POTTER 127, 128, ZOLLINGER 167, 169). Gerade der Gyrus hippocampus kann isoliert befallen sein, solche Fälle werden berichtet von PENTSCHEW (120) und ZISCHKA (173). Histologisch befindet sich in den befallenen Gebieten dann die ischaemische und homogenisierende Ganglienzellveränderung im Sinne SPIELMEYERS sowie Imbibition der Ganglienzellen mit Gallenfarbstoff und Neuronophagien. JAKOB (69) und ZOLLINGER (169) betonen aber, daß die degenerativen Zellveränderungen die ikterischen meist überwiegen. Nur selten zeigen die betroffenen Regionen eine vollständige oder unvollständige Erweichung (PETERS 121, ZISCHKA 173, ZOLLINGER 167). BÜCHNER (27, 28) erwähnt das Vorkommen symmetrischer Erweichungen im Globus pallidus und deutet sie als Folge der Hypoxie in Abhängigkeit von der Anaemie. (Dort weitere Literatur über Pallidumnekrosen bei M.h.n.). Auch SOECKEN (148) beobachtete symmetrische Nekrosen im Pallidum. ZOLLINGER (167, 169) sah relativ oft auch Fettkörnchenzellen, vor allem im Gyrus hippocampus, weiter berichtet er über das Vorkommen von gefäßfernen und perivaskulären sowie subependymalen Zellnestern, die er für gewucherte Glia hält. Er sah auch Verkalkung kleinerer Gefäße. SOECKEN (149, 150, 151) fand eine Schädigung der 3. BRODMANN'schen Schicht und ein verstärktes Wachstum der 4. Schicht. Diesen Befund sieht sie als Beweis einer praenatalen Schädigung an, da die Entwicklung des Gehirns am Ende des 7. Monats bereits abgeschlossen ist (151). Über die Ganglienzellreduktion der dritten Schicht berichtete auch bereits KÜHL (79). In Spätfällen sah SOECKEN (150) einen Status dysmyelinisatus im Bereich des Pallidum und des Corpus Luysi mit Ganglienzellveränderungen und Gliose. Als Spätveränderungen werden Markscheidenverlust und Gliawucherungen angegeben. PENTSCHEW (120) sah Narbenveränderungen in Pallidum, Nucleus dentatus, Corpus subtha-

lamicum, Ammonshorn, Striatum und Oliven. POTTER (128) berichtet über eine Atrophie des Hippocampus major bei einem 18 Monate alten Kind, das nach der Geburt die Zeichen eines Kernikterus zeigte.

Über das Vorkommen von Opticusatrophien bei Spätfällen finden sich Literaturangaben bei PATZER (118).

IX.)

Am Herzen werden nur wenige Befunde in der Literatur erwähnt. Bei POTTER (127, 128, 129) findet sich lediglich eine Angabe über das gelegentliche Vorkommen einer Herzhypertrophie, die aber nie 25% des Normalgewichtes überschreiten soll. BÜCHNER (27) führt das Vorkommen hypoxischer Nekrosen an, ohne allerdings genauere Angaben zu machen über Art und morphologisches Erscheinungsbild. Blutbildungs-herde im Herzmuskel werden nur selten beobachtet (POTTER 127, ZOLLINGER 167). BENECKE und LIEBEGOTT (15, 87) beobachteten eine starke Glykogeneinlagerung in den Herzmuskelfasern und eine geringere in Leber, Muskulatur und Nieren. In neuerer Zeit berichtet auch ROSSI (136), daß bei der Autopsie oft eine Herzglykogenose beobachtet werden könne. LIEBEGOTT (88) gibt an, daß diese Glykogenspeicherung mit Inselzellhyperplasie verbunden sein soll. Die histologischen Bilder zeigen bei HE eine weitgehende Ähnlichkeit mit der hydropischen Degeneration der Herzmuskelfasern, durch die BEST'sche Reaktion lassen sich aber beide Bilder gut unterscheiden. Es muß auch vor allem darauf hingewiesen werden, daß, wie die Fälle von BENECKE gut zeigen, bei dieser Art von Glykogenose die postmortale Glykogenolyse ausgeblieben ist, wodurch sie sich von der normalen Glykogeneinlagerung im Herzmuskel Neugeborener gut unterscheiden lässt. ZOLLINGER (167) konnte in seinen Fällen nie eine vermehrte Glykogeneinlagerung beobachten.

X.)

GIRGENSOHN (54,55) untersuchte systematisch das Gefäßsystem bei Kindern mit M.h.n. Er fand dabei bei dieser Erkrankung bisher noch nicht beschriebene Veränderungen in der Media und Intima der großen und größten Arterien. Vor allem in der Media der Aorta sah er elektive Nekrosen der glatten Muskulatur, manchmal mit deutlicher streifiger Verkalkung. Als Ursache wird die in diesen Fällen vorkommende schwere anaemische Hypoxidose der Arterienwand angegeben. Auch BÜCHNER (29)

schließt sich dieser Deutung an. Da diese Veränderungen bereits bei Feten beobachtet werden können, grenzt GIRGENSOHN sie gegen post-fetale Gefäßschäden ab und spricht die Vermutung aus, daß sie nach der Geburt ausheilen können.

XI.)

In den Lungen sah POTTER (127) nur selten kleinste Blutbildungs-herde, dagegen oft unreife rote Zellen in den Lungencapillaren. Diese Erythroblasten lassen sich sogar beim mazerierten Feten noch dann nachweisen, wenn die Untersuchung anderer Organe, wie z.B. der Leber wegen fortgeschrittener Autolyse bereits wertlos geworden ist (POTTER 126, 127).

XII.)

Von der Mehrzahl der Autoren wird angegeben, daß die Thymus eine Reduzierung des Gewichtes zeigt (BÜCHNER 28, POTTER 127, 128, 129, RANSTROEM 131, ZOLLINGER 167), wobei ZOLLINGER eine toxisch bedingte Atrophie annimmt (167), was POTTER (128) allerdings bestreitet. Die Zahl der Thymozyten in der Rinde ist vermindert (POTTER 128, RANSTROEM 131). Erythropoese wird in der Rinde nie beobachtet, nur selten finden sich kleine Blutbildungs-herde im Interstitium. POTTER glaubt, daß gerade die generelle lymphoide Hypoplasie charakteristisch sei für die Erythroblastose.

XIII.)

Auch an den endocrinen Organen werden Veränderungen beschrieben: Die Nebennieren zeigen eine Verbreiterung der Rinde mit vermehrter Lipoid-einlagerung (LIEBEGOTT 87, 88). Auch RANSTROEM (131) gibt eine absolute und relative Vergrößerung der Nebennieren an. Nach ZOLLINGER (167) soll der Fettgehalt der Rinde meist etwas verringert sein. Erythropoese kommt nur in den schwersten Fällen vor, dann auch nur in der Außenzone (POTTER 128).

In der Hypophyse findet sich nach RANSTROEM (131) eine starke Vermehrung der basophilen Zellen und eine geringere der eosinophilen, also eine praemature Differenzierung der fetalen Hypophysenzellen.

BENECKE (15), BERBLINGER (17), LIEBEGOTT (87, 88), POTTER (128, 129), RANSTROEM (131) und SEIFERT (147) beschreiben eine Hyperplasie des Inselapparates sowie Vermehrung der interstitiellen Zellen. ZOLLINGER (169) konnte nur in 5 von 100 Fällen eine Inselvergrößerung

feststellen, vor allem erreicht die Vergrößerung nie solche Grade wie bei der Embryopathia diabetica. Auch POTTER (128) gibt an, daß dieser Befund keinesfalls ein konstant zu beobachtendes Phänomen darstelle. BERBLINGER (17) unterzog die vergrößerten Inseln einer genaueren Analyse und gibt an, sie setzten sich überwiegend aus unreifen, noch nicht voll inkretorisch wirksamen A-Zellen zusammen. Die morphologischen Feststellungen LIEBEGOTTS seien also richtig, ihre funktionelle Deutung aber nicht.

RANSTROEM (131) deutet diese Befunde, einschließlich der Thymusatrophie, als Ausdruck eines generellen Adaptationssyndroms, also letztlich als unspezifisch.

XIV.)

EGGIMANN (41) und SEINERT (147) berichten über eine interstitielle Fibrose des Pankreas und partielle Unreife des excretorischen Drüsengewebes.

XV.)

Nur in einigen wenigen Fällen wurden nach POTTER (128) osteochondritische Veränderungen gesehen, ähnlich wie sie bei Lues beobachtet werden. BENECKE (15) berichtet über Hemmung des enchondralen Wachstums mit Bildung hypoplastischer Knochenbälkchen.

XVI.)

Zum Schlusse wären noch Veränderungen an der Plazenta zu erwähnen, die vor allem bei Hydrops congenitus beschrieben werden, aber, wenn auch in geringerem Maße, bei den anderen Spielarten des Morbus haemolyticus neonatorum beobachtet werden können. Vor allem bei Hydrops congenitus beobachtet man Vergrößerungen der Plazenten. HELLMANN und HERTIG (64) sahen Plazenten, die auf das Doppelte vergrößert waren. Ist das Kind dagegen nicht oedematös, so finden sich nach POTTER (128) kaum nennenswerte Veränderungen. BECKMANN, FELDMANN und SCHÜMMELFEDER (14) fanden allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kindlichen Schädigung und der Schwere der Plazentarveränderungen. Als konstanteste Veränderung wird aber von den meisten Beobachtern an Erythroblastoseplazenten ein Zottenoedem beobachtet, wobei je nach Schweregrad alle oder auch nur einzelne Zotten befallen sein können. HELLMANN und HERTIG (64) versuchen zwei verschiedene Formen der Zottenveränderungen gegeneinander abzugrenzen: eine hyperplastische und eine oedematöse. Auch BICKELBACH (19) trifft diese

Einteilung. Nach BICKENBACH und KIVEL (18) sowie BECKMANN, FELDMANN und SCHÜMMELFEDER (14) soll der hyperplastische Typ häufiger bei Kindern mit Ikterus gravis und der oedematöse Typ häufiger bei Kindern mit Hydrops congenitus vorkommen. HÖRMANN (66) fand häufig unreife Zottenstrukturen in Erythroblastoseplazenten. Eine weitere, oft beschriebene Veränderung ist die geringe capilläre Vascularisierung der Zotten (KIVEL 74) vor allem im Zentrum (HELLMANN-HERTIG 64, MARTIUS 97, 98, POTTER 128). ZOLLINGER (167) allerdings gibt aufgrund von Capillarzählungen an, diese Capillararmut sei nur relativ. MARTIUS (97, 98) beschreibt ein perivaskuläres Oedem, perivaskuläre Hyalinisierung, Hyalinisierung der Gefäßwände z.T. mit Verschuß des Lumens. Er deutet sie als Zeichen einer intravasal abgelaufenen Antigen-Antikörperreaktion. Auch BICKENBACH (19) und KIVEL (74) erwähnen perivaskuläre Eiweißausfällungen in Verbindung mit solchen in den Gefäßwänden. BICKENBACH glaubt darin mit Hilfe der Massonfärbung Bluteiweiß nachgewiesen zu haben. BECKMANN und seine Mitarbeiter konnten Fibrinabscheidungen im Zottenstroma sub-syncytial und auf der Zottenoberfläche beobachten. In den Fibrinniederschlägen fanden sie fein- bis grobkörnige Kalkabscheidungen. Gelegentlich sahen sie fibrinoide Nekrosen von Zottenteilen und vereinzelt auch von größeren Zottengruppen.

KIVEL(74) fand fetale Blutelemente im perivaskulären Exsudat. Auch am Epithelüberzug der Zotten werden Veränderungen erwähnt, vor allem eine Persistenz der Langhans'schen Zellschicht über den 5. Monat hinaus und eine Verbreiterung der syncytialen Schicht.(HELLMANN-HERTIG 64, KIVEL 74, MARTIUS 97, 98, POTTER 128, ZOLLINGER 168). MARTIUS nimmt an, die beschriebenen Epithelveränderungen seien abhängig von den Stromaveränderungen, morphologische Zeichen einer am Epithel abgelaufenen Antigen-Antikörperreaktion seien sie nicht. Eine weitere im Stroma zu beobachtende Veränderung ist das Auftreten sog. Hofbauer'scher Zellen. (HELLMANN-HERTIG 64, KIVEL 74, POTTER 128).Blutbildungsherde sind nach POTTER (128) selten, HELLMANN-HERTIG beschreiben solche bei ihren Fällen, ebenso MARTIUS (98). ZOLLINGER (167) vermisste sie allerdings immer.

BICKENBACH (19), BICKENBACH und KIVEL (18), KIVEL (74) konnten im intervillösen Raum Erythroblasten nachweisen und sehen darin das morphologische Substrat der Sensibilisierung der Mutter.

B.) Eigene Untersuchungen:

Fall 1. Sn. 224/55.

Anamnese:

Die Mutter hatte folgende Vorgeschichte: 1943 männliche Frühgeburt, nach drei Tagen erfolgte der Exitus. 1945 Normalgeburt, lebt. 1946 Geburt von Zwillingen, beide unmittelbar nach der Geburt verstorben. 1948 Frühgeburt, tot. 1950 ausgetragene Totgeburt. 1951 Normalgeburt, nach drei Wochen gestorben. Außerdem hatte die Patientin drei Fehlgeburten. Das jetzige Kind wog bei der Geburt 3880 g. Die Plazenta war oedematös. Herzschlag bei der Geburt vorhanden. Nach 20 Minuten erfolgte der Exitus. Blutgruppe der Mutter O rh cde/cde. Agglutinierende Antikörper fanden sich nicht. Im Konglutinationstest wurde ein Antikörpertiter von Anti-C 1:512 und Anti-D 1:256 bestimmt. Die Blutgruppe des Vaters war O Rh CCDee, die des Kindes O RH CcDee.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ausgedehnte Blutbildungsherde in Leber (210 g) und Milz (20 g). Haemosiderose von Milz und Leber. Fruchtwasser aspiration. Ausbildung eosinophiler Membranen. Zylindrische Bronchiektasen. Partielle Atelektasen. Vereinzelte kleinere Blutungen in das Interstitium der Lungen. Massiver, diffuser Herzmuskelschaden: weitgehender Verlust der Querstreifung, vacuoläre Degeneration und teilweise fast völliger Schwund der Herzmuskelfasern.

Fall 2. Sn. 245/55.

Anamnese:

Die Mutter hatte bisher drei Geburten, alle drei Kinder leben. Blutgruppe der Mutter A1 rh cde/cde. Blutgruppe des Vaters A1 Rh cCDE. Blutgruppe des Kindes A1 Rh cCDE. COOMBS-Test ++. Normale Spontangeburt. Geburtsgewicht 3450 g. Länge 54 cm. Das Kind war bei der Geburt gelb. Keine sicheren Oedeme. Keine cerebralen Reizerscheinungen. Hb 76%. Erythrozyten 3,6 Millionen. Normoblasten 38. Erythroblasten 12. Zu Beginn der Austauschtransfusion nach 40 ccm plötzlicher Tod mit den Zeichen des Herz- und Atemversagens.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ausgedehnte diffuse Blutbildungsherde und Haemosiderose in Leber (195 g) und Milz (35 g). Eiweißnephrose und massive Haemosiderose der Hauptstücke. Diffuser Herzmuskelschaden mit vacuoliger Degeneration der Herzmuskelfasern bis zum völligen Schwund des Sarkoplasmas, verstärkt im Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels.

Fall 3. Sn. 247/55.

Anamnese:

Die Mutter hatte bisher zwei Geburten, das erste Kind war am ersten Lebenstag an einer geburtstraumatischen Hirnblutung gestorben. Das zweite Kind lebt. Da bei den Eltern eine typische Rh/rh Konstellation bekannt war, begab sich die Mutter rechtzeitig in die Klinik. Geburt komplikationslos. Das Kind war bereits bei der Geburt gelb. Es benötigte bei der Untersuchung Sauerstoffzufuhr, da es sich sofort bläulich verfärbte. Der Hb-Wert betrug 54%, der Erythrozytenwert 1.52 Millionen. Auf 100 Leukozyten fanden sich 720 Erythroblasten und Megaloblasten. COOMBS-Test +++. Es wurde eine Austauschtransfusion mit rund 800 ccm durchgeführt, das Kind erholte sich zunächst gut. Vier Stunden später trat ein dramatischer und schwerer Schockzustand auf, in dem das Kind ad exitum kam.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ausgedehnte, diffuse Blutbildungsherde in der Leber mit schwerem Parenchymschaden. (Histologisch: hochgradiger Ikterus, Ausbildung von Gallethromben, Parenchymnekrosen und Bindegewebsneubildung mit Gallengangsregeneraten). Ikterus aller Organe. Ausgedehnte Blutbildungsherde in Milz, Nieren und Nebennieren. Mässige Haemosiderose von Leber und Milz. Oedem und ausgeprägte vacuolige Degeneration des Herzmuskels. Eiweißnephrose mit massiver Haemosiderose der Hauptstücke. Mässige Fruchtwasseraspiration. Partielle Atelektasen. Interstitielles Emphysem des rechten Mittellappens. Milzruptur mit massiver Blutung (300 ml) in die Bauchhöhle. Feine streifenförmige subendocardiale Blutungen im Bereich der linken Kammer.

Fall 4. Sn. 74/56.

Anamnese:

Der Vater der Mutter hatte Diabetes. Die Mutter hatte bisher drei Geburten, das erste, 1949 geborene Kind lebt. Das zweite Kind war 1952 geboren worden, es handelte sich um eine hydropische Frühgeburt. Bei dem dritten Kind handelte es sich um eine achtmonatige Frühgeburt, die zwei Stunden post partum ad exitum kam. Das jetzige Kind war spontan geboren worden und war bei der Geburt weiß asphyktisch, es wog 2300 g. Die Blutgruppe der Mutter war O rh cde/cde, die des Vaters O Rh CCDee.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ausgedehnte Blutbildungsherde in Leber und Milz. Ikterus der Le-

ber. Haemosiderose der Leber. Vacuoläre Leberzelldegenerationen. Hydropische Degeneration der Herzmuskelfasern mit Fibrillolyse. Vacuoläre Herzmuskelfaserdegenerationen. Feintropfige Verfettung einzelner Herzmuskelfasern. Eiweißnephrose. Ikterus der Nieren. Partielle Atelektasen in allen Abschnitten der Lungen. Schleimaspiration. Partiell fehlende Zeichen der Reife.

Fall 5. Sn. 309/56.

Anamnese:

Die Mutter hatte 1948 eine normale Geburt, 1954 eine reife Totgeburt und 1950 eine Fehlgeburt Mens VII. Eine typische RH/rh Konstellation der Eltern war bekannt. Eine Untersuchung der Mutter ergab einen Anti-D-Titer von 1/32 und p.P einen Titer von 1:64. Das Kind kam bereits tot in maceriertem Zustand zur Welt. Gewicht 3000g, Länge 49 cm.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Zeichen fortgeschrittener Leichenfäulnis mit intraepidermaler Blasenbildung im Bereich aller Körperabschnitte und Fäulnis der inneren Organe. Schwerer allgemeiner Ikterus. Massiver Leberzellschaden und verstärkte Blutbildungsherde in Leber und Milz. Fetale Atelektasen beider Lungen mit Zeichen der Fruchtwasseraspilation. Hydro-pisch-vacuoläre Degeneration der Herzmuskelfasern. Haemosiderose der Leber und der Nieren. Zeichen der Reife vorhanden.

Fall 6. Sn. 371/56.

Anamnese:

Die Mutter hatte bisher zwei Geburten, beide Kinder sind gesund. Das zweite der genannten Kinder hatte bei Geburt eine Erythroblastose und wurde mit Austauschtransfusionen behandelt. Es ist seither gesund. Blutgruppe der Mutter O rh cde/cde, Blutgruppe des Vaters O Rh CcDee. Blutgruppe des Kindes O Rh CcDE. Direkter COOMBS-Test +++. Haemoglobinwert 110%, Erythrozytenwert 4,4 Millionen. Das Kind war etwas zu früh, aber spontan geboren worden. Es war etwas ikterisch. Es wurde eine Austauschtransfusion vorgenommen. Nach Infusion von 180 ml Blut kommt es zu einem akuten Herzversagen.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ausgedehnte Blutbildungsherde in Leber und Milz. Vacuoläre Degeneration und Fibrillolyse der Herzmuskelfasern. Zeichen einer mässigen Stauung im großen und kleinen Kreislauf. Partielle Atelektasen

in allen Abschnitten der Lungen. Mässige Aspiration in allen Abschnitten der Lungen. Anatomisch offenes Foramen ovale. Partiell fehlende Zeichen der Reife.

Fall 7. Sn. 471/56.

Anamnese:

Die Mutter hatte bereits drei Geburten und zwei Fehlgeburten. Das erste Kind war 1940 geboren und starb mit vier Monaten. Das zweite Kind kam 1943 zur Welt und starb nach zwei Tagen. Das dritte Kind war 1944 geboren und kam nach sieben Tagen ad exitum. Die zwei Fehlgeburten erfolgten 1942 und 1954 und jedesmal im dritten Schwangerschaftsmonat. Die Mutter hatte die Blutgruppe A 1 rh cde/cde. und einen kongl. Titer von Anti-D 1:8. Der Vater hatte die Blutgruppe A 2, das Kind A 2 Rh CcDee. Der direkte COOMBS test war dreifach positiv. Das jetzt geborene Kind war 37 cm lang und wog 1150 g.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Hochgradige Unreife. Erythroblastose. Subarachnoidalblutung im Bereich beider Occipitallappen. Herzmuskelschaden (vacuoläre Degeneration, Herzmuskelfaseroedem). Hochgradige Hyperaemie der Leber. Ausgedehnte Blutbildungsherde in Leber und Milz. Weitgehende Atelektasen der Lungen. Kein Anhalt für Lues congenita oder Mißbildungen.

Fall 8. Sn. 267/57.

Anamnese:

Die Mutter hatte bisher zwei Geburten. Das erste Kind war 1952 kurz nach der Geburt verstorben, das zweite Kind war 1955 unter zunehmendem Ikterus ad exitum gekommen. Das jetzige Kind war hydropisch zur Welt gekommen. Die Blutgruppe der Mutter war O rh, die des Vaters O Rh, das Kind selbst O Rh. Die Antikörper der Mutter waren in letzter Zeit etwas abgesunken, bei der Geburt aber immer noch 1:64. Der COOMBS test war zweifach positiv. Das Kind zeigte Hb-Werte von 50 und 1,5 Millionen Erythrozyten. Vor der Austauschtransfusion wurde ein EKG gemacht. Befund: Erregungsrückbildungsstörung in Ruhe, zeitweise sehr lange ST-Strecke. Reizbildungsstörung nicht sicher auszuschließen.

Während der Austauschtransfusion wurde mehrmals ein EKG abgenommen, es fand sich jedesmal eine ST-Strecke, die sich an der obersten Grenze der Norm bewegte. Unter der Austauschtransfusion kam es einmal zu

einem bedrohlichen Herzstillstand, nach therapeutischen Maßnahmen konnte die Transfusion weitergeführt werden. Drei Stunden danach trat ein plötzlicher Herztod ein.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Erythroblastose. Ausgedehnte Blutbildungsherde in Leber und Milz, Nieren und Nebennieren. Massive Haemosiderose der Leber und Nieren. Hochgradiger Ikterus der Leber. Massiver Leberparenchymschaden. Cholaemische Nephrose. Mässige, diffuse Subarachnoidalblutung über beiden Großhirnhemisphären. Ausgedehnte Atelektasen der Lungen. Fruchtwasser- und Schleimaspilation. Massiver Herzmuskelschaden (vacuoläre Degeneration, Herzmuskelfaseroedem, interstitielles Oedem).

Histologischer Befund:

Bereits in der Lupenvergrößerung fällt auf, daß ein Teil der Fasern spindelförmig aufgetrieben ist und eine zentrale Aufhellung des Protoplasmas erkennen lässt. (Abb. 1.)



Abb. 1. Übersichtsaufnahme HE.

Die Mehrzahl der Kerne zeigt regelrechte längsovoide Form mit zartem Chromatingerüst. In den Gefäßen liegen neben normalen Blutkörperchen zahlreiche unreife Elemente der erythropoetischen Reihe. Im Interstitium findet sich, vor allem im Bereich der größeren Gefäße, ein zart eosinophiles, feingranuläres Material. Vor allem die kleinen Venen sind stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Bei

stärkerer Vergrößerung der spindelig aufgetriebenen Fasern erkennt man, daß der quere Faserdurchmesser immer im Bereich des Kerns am größten ist, während in der Mitte zwischen zwei Kernen einer Muskelfaser eine Einschnürung besteht, die oft durch eine intracelluläre Plasmabrücke betont wird. Lediglich am Rand der Faser finden sich noch Fibrillen. Sie zeigen eine Querstreifung, bei der noch deutlich Q, I und Z-Streifen zu unterscheiden sind, besonders deutlich bei der Fibrillenfärbung nach HEIDENHAIN.



Abb. 2. Fasern mit zentralem Fibrillenzerfall (Goldner).

Das Innere der Faser ist nur selten bei HE und Goldnerfärbung optisch leer, meist findet sich ein zart angedeuteter homogener oder feinwabiger Inhalt, der sich im HE-Präparat leicht rötlich, bei Goldner zart rötlich-violett anfärbt. Nicht allzu selten finden sich in diesen homogenen Inhalt eingelagert teils feine, teils etwas plumpere Körnchen von rötlich-orange bis rötlich-violetter Färbung. Daneben durchziehen diesen Hohlraum feinste Plasmafäden, die zum großen Teil mit den am Rande noch erhaltenen Fibrillen in Verbindung stehen und meistens eine Verlängerung des Z-Streifens in den Hohlraum hinein darzustellen scheinen. Etwa in der Mitte zwischen zwei Kernen einer Faser findet sich fast regelmäßig eine angedeutete Protoplasmabrücke, die in ihrer Lage mit dem Glanzstreifen identisch sein könnte. An dieser Stelle liegt dann auch die schmalste Stelle der Faser.

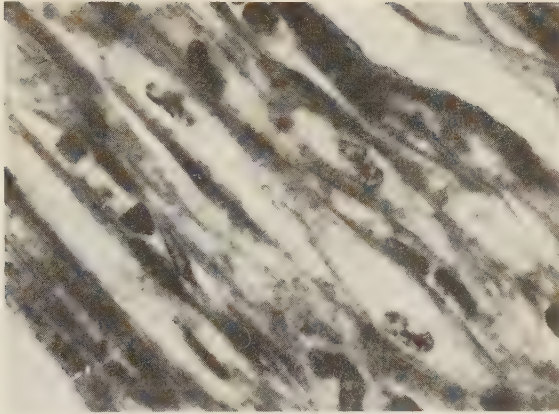


Abb. 3. Fibrillenzerfall. Auftreten feiner Körnchen im zentralen Hohlraum (Goldner).

Neben diesen aufgetriebenen Fasern finden sich auch solche von regelrechter Breite, in denen die zentralen Anteile aber ebenfalls gleichartige Aufhellung und Fibrillenzerfall zeigen. Ein weiterer Teil der Fasern zeigt eine auffallend deutliche Querstreifung, manchmal lassen sie dann eine Verbreiterung ihres Kernhofes erkennen. Manchmal erkennt man auch axial verlaufende feine Spalten zwischen den Fibrillen oder auch herdförmiges Verdämmern der Querstreifung. Nur selten lassen sich auch teils solitäre, teils multiple, meist reihenförmig angeordnete, axiale, scharf begrenzte, optisch leere oder auch hauchzart rötlich gefärbte Vacuolen in Kernnähe erkennen. Die Kerne werden von den Vacuolen am Pol eingetauscht. Das Chromatin scheint an dieser Stelle zusammengeschoben zu sein und deshalb etwas intensiver färbbar. Vereinzelt bemerkt man auch Kerne, die von beiden Seiten durch Vacuolen eingedellt werden. Ausgesprochene Kernpyknosen finden sich sehr spärlich.

Besonders auf dem Querschnitt zeigt sich, daß die Lage der Kerne in den spindelig aufgetriebenen Fasern meist nach der Seite verschoben ist.

Bei Färbung der Fibrillen nach Heidenhain zeigt sich nun folgendes: Im Zentrum der Fasern sind die Fibrillen geschwunden. Man findet hier Körnchen, die sich färberisch genau wie Fibrillen verhalten und ungeordnet perinucleär liegen. Die noch stehengebliebenen Fi-

brillen zeigen zum Teil regelrechte Querstreifung, zum anderen Teil aber lassen sie eine perlschnurartige Umwandlung erkennen, die durch eine Verquellung des Q-Streifens bedingt zu sein scheint, während der I-Streifen immer undeutlicher wird.

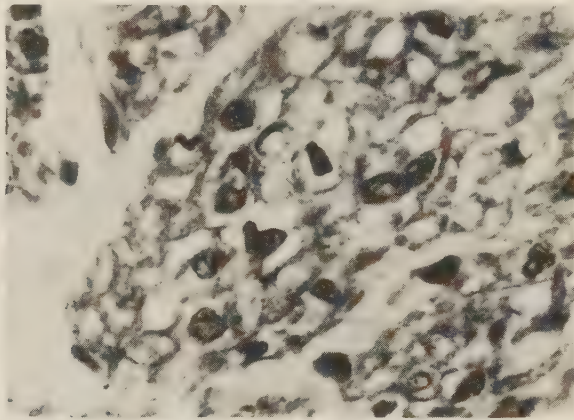


Abb. 4. Fibrillenreste in der Peripherie der Faser (Goldner).

Man hat oft den Eindruck, als seien die freiliegenden Körnchen Bruchstücke der Fibrillen und zwar die isolierten gequollenen Q-Streifen. Die Z-Streifen lassen sich oft noch undeutlich erkennen, auch wenn die kontraktile Substanz bereits verdämmert. Besonders im Querschnitt sieht man deutlich die Reduzierung der Fibrillen bis auf einzelne, die in der Peripherie der Faser stehengeblieben sind.

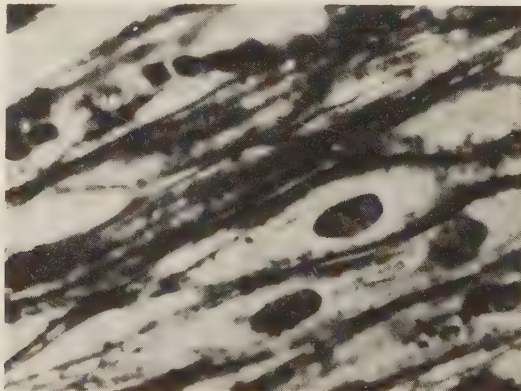


Abb. 5. Fibrillenzerfall (Heidenhain). Auflösung in Körnchen.

Wir haben weiterhin versucht, polarisationsoptisch Fibrillenreste in den zentralen Hohlräumen nachzuweisen, haben aber keine brauchbaren Resultate erzielt. Weiterhin haben wir auch einige Herzmuskelschnitte so frisch wie möglich in Thyrodelösung phasenoptisch untersucht und dabei die gleichen Veränderungen gesehen.

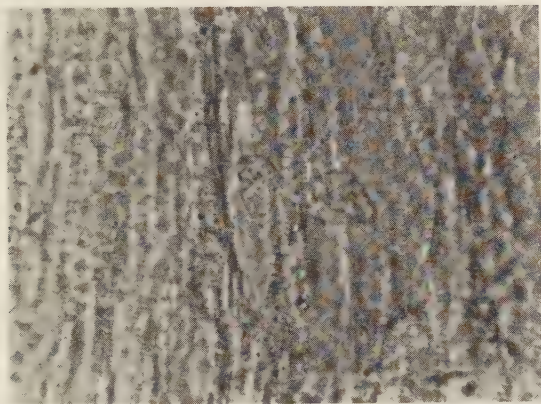


Abb. 6. Phasenkontrast. Faser mit zentralem Fibrillenzerfall.

In allen unseren Fällen haben wir auch eine Glykogenreaktion nach BAUER durchgeführt, vor allem auch Kontrollen nach Speichelverdauung. Nur in einem Falle konnten wir eine vermehrte Glykogeneinlagerung im Herzmuskel und in der Leber feststellen, während die Nieren nicht einmal Spuren von Glykogeneinlagerung zeigten.

In einem unserer Fälle (Milzruptur) finden sich nun zusätzlich noch folgende Veränderungen: Man erkennt Muskelfasern, die gegenüber den anderen eine hochgradige Verschmälerung erkennen lassen. In der HE-Färbung fallen sie nur durch ihre schmalen, sehr chromatindichten Kerne auf, während das Protoplasma kaum nennenswert stärker eosinophil gefärbt ist.

In der Goldnerfärbung zeigen diese Fasern eine dunkelblaurote Farbe, manchmal erscheinen sie auch regelrecht blaurot. Besonders auffallend sind sie aber in der Azan- und Fibrinfärbung (Phosphorwolframsäure). Bei ersterer fallen sie gegenüber der bläulichen Muskulatur durch ihre intensiv rote Farbe auf, bei letzterer durch einen stark blauvioletten Farbton, während die Muskelfasern zart rötlich

getönt sind. In der Weigert'schen Fibrinfärbung geben sie allerdings kein positives Resultat. Die Lepehnefärbung wurde durchgeführt, um die Möglichkeit auszuschließen, daß es sich um eine sekundäre Imbibition mit Haemoglobin handle. Sie war negativ. Auch in diesen Muskelfasern zeigten sich zum Teil deutliche Vacuolen, teils solitär, teils kernpolar, teils aber auch multipel. In einem großen Teil der übrigen Fasern fällt nun eine weitere Besonderheit auf, die wir aber auch in unseren anderen Fällen in geringerem Maße feststellen konnten. Es finden sich neben Kernen mit deutlichen Kernvacuolen auch solche von regelrechter ovoider Form und auch blasig aufgetriebene, bei denen sich das Chromatin in Form einer schlangenartigen Linie in der Längsachse zusammengeschoben hat und so eine kurzgewendelte Schlangelinie bildet. Meist hat sich eine dreifach gewundene Schlangelinie herausgebildet, die dadurch bedingt zu sein scheint, daß dicht unter der Kernmembran kleinste Vacuolen entstanden sind, die das Chromatin zur Mitte zusammenstauchen. Diese Kernformen sind in der Literatur bekannt. ANITSCHKOW hat sie in Herzmyozyten gesehen. Wir glauben allerdings, daß es sich um eine besondere Kerndegenerationsform handelt. Von den so veränderten Kernen können Übergangsformen zu den schmalen chromatindichten der oben beschriebenen Fasern beobachtet werden. Meist liegen die stark geblähten Kerne auch in geblähten Fasern, während die schmalen stiftförmigen in stark verschmälerten beobachtet werden können. Daneben lassen sich auch noch schmale, aber extrem verlängerte Kerne in einzelnen Fasern erkennen.

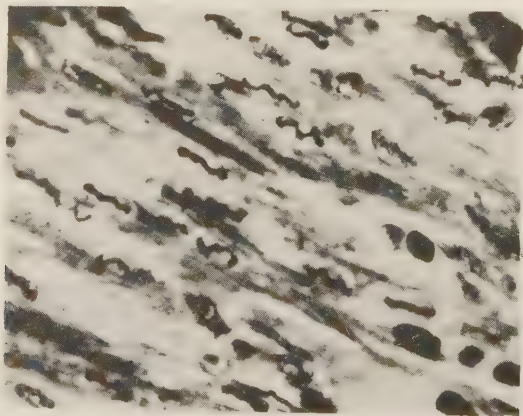


Abb. 7. Eigenartige Kerndegenerationsform. Goldner.

In der Literatur werden die verschiedenen Bilder der vacuolären Degeneration der Herzmuskelfasern bei sehr unterschiedlichen Grundkrankheiten beschrieben:

In der Monographie von ALBRECHT (4) aus dem Jahre 1903 wird bereits zusammenfassend über Vacuolen des Herzmuskels referiert. Er unterscheidet zwei Formen der Vacuolen voneinander: 1. große, meist solitäre Vacuolen, in denen er keinen Inhalt feststellen konnte und 2. kleine, multiple Vacuolen, deren Inhalt er für umgewandeltes fibrilläres Material hält. Auch die Verbreiterung des perinucleären Hofs wird bereits erwähnt.

MÖNCKEBERG (104) erwähnt 1912 in seinem Handbuchbeitrag das Vorkommen von Vacuolen im Herzmuskel, namentlich in den Purkinjefasern, wobei er annimmt, daß hier die Vacuolenbildung zweifellos Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel (Glykogen) habe (105). Aber auch in den übrigen Muskelfasern kommen Vacuolen vor, so vor allem bei venöser Hyperaemie. Sie sollen durch eine stauungsbedingte Vermehrung des Wassergehaltes, also durch ein Faseroedem bedingt sein. Außer im Stauungs Herzen werden Vacuolen auch bei infektiös-toxischen Schädigungen beobachtet, in Begleitung eines entzündlichen Oedems. Die Vacuolisierung tritt vor allem herdförmig auf, die einzelnen Hohlräume können zu größeren Komplexen zusammenfließen, bis nur eine äußere Hülle stehenbleibt.

Eine der ersten Beschreibungen von Herzmuskelschäden nach experimentellem Sauerstoffmangel bei Kaninchen liegt vor von MARTIN-LOEVENHART und BUNTING 1918 (95, 96). Sie fanden geschwollene Muskelfasern, die zum Teil vacuolisiert waren und einen feingranulären Inhalt aufwiesen. Bei normalem Sauerstoffdruck und gesteigertem CO_2 -Druck sahen sie analoge Bilder, wenngleich von etwas geringerer Intensität. Gleichartige Veränderungen beobachteten sie im Herzmuskel eines Hundes, bei dem eine Trachealstenose als Folge einer erheblichen Struma vorlag. Die Verfasser weisen darauf hin, daß diese hydropischen Faserschwellungen bei Sauerstoffmangel identisch erscheinen mit denen, welche TATUM bei Tieren beobachtete, die sehr früh thyreoidektomiert worden waren. Als Ursache dieser vacuolären Veränderungen nahmen die Verfasser physiko-chemische Zustandsänderungen in der Zelle an, auf deren Basis es zu einem verstärkten osmotischen Druck in der Zelle komme und als dessen Folge zu einem vermehrten Wasserein-

strom. Vor allem vermuteten sie als Folge des Sauerstoffmangels eine Säuerung der Zelle und machen diese für die Vacuolisierung verantwortlich.

PICHOTKA (126) gelang es ebenfalls experimentell bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Sauerstoffmangel sowohl bei Unterdruck und bei Normaldruck, als auch bei orthostatischem Kollaps Vacuolen in den Leberzellen und fast immer auch in den Herzmuskelfasern zu erzielen. Ausgangspunkt dieser Veränderungen ist die perinucleäre Region und zwar kommt es zu einer Aufquellung der hier liegenden Körnchen und zu einer Ausdehnung des perinucleären Hofes, der sich dann nur unscharf gegen die Umgebung absetzt. Letztlich resultiert aus dieser Ausweitung eine, teils optisch leere, teils mit einem homogenen eosinophilen Inhalt gefüllte, aber immer sudanophile Vacuole in unmittelbarer Nähe des Kerns. Der Kern selbst wird durch die Vacuole am Pol eingedellt, das Chromatin dadurch etwas gestaucht. PICHOTKA erklärt das Auftreten dieser Veränderungen im Kernhof durch die Tatsache, daß diese Stelle am weitesten von der Gefäßwand entfernt sei und damit bezüglich der Sauerstoffversorgung am schlechtesten gestellt sei. Er betont, daß diese Vacuolisierung nicht zum Zelltod führen müsse, aber es durchaus kann. Als auslösende Ursache nimmt er einen akuten schweren allgemeinen Sauerstoffmangel an. Fibrillolyse und Sarkolyse werden bei ihm nicht erwähnt. PICHOTKA konnte durch differenzierte Fixierungsversuche ausschließen, daß diese Vacuolen als Fixierungsartefakte anzusehen sind.

MÜLLER und ROTTER (107) stießen auf analoge Veränderungen bei der Untersuchung von Personen, die an einer akuten Höhenkrankheit ad exitum gekommen waren. In einem ihrer Fälle treten die Vacuolen so gehäuft auf, daß der Eindruck eines vacuolär-scholligen Zerfalls entsteht, dabei sind die Fasern auch spindelig aufgetrieben.

Gleichartige Untersuchungen liegen in der amerikanischen Literatur vor. Hier war es zuerst KRITZLER (78), der im Herzmuskel von Fliegern, die den Höhentod gestorben waren, fett- und glykogenfreie Vacuolen beobachten konnte. Die Vacuolen waren rund oder ovoid, scharf begrenzt, optisch leer oder mit feinen eosinophilen Körnchen gefüllt. Die größeren Vacuolen lagen in Kernnähe und stauchten ihn ein. Wenn die Faser mehrere Vacuolen enthielt, so zeigten diese Neigung zum

Konfluieren. Die vacuolär degenerierten Fasern erschienen gewöhnlich gruppiert und vorwiegend im linken Ventrikel. Bei Kontrollfällen fand er Vacuolen in fünf Fällen viermal bei Kohlenmonoxydvergiftung.

Auch LEWIS und HAYMACKER (86) untersuchten die Organe von Fliegern, die an akuter Höhenkrankheit verstorben waren und fanden dabei im 71 untersuchten Herzen 69 mal eine vacuoläre Degeneration. Auch hier zeigte der linke Ventrikel bevorzugten Befall. Auch sonst boten die Vacuolen die gleichen morphologischen Eigenschaften wie die von KRITZLER beschriebenen. Zur Kontrolle wurden hier 24 Fälle untersucht, bei denen der Tod aus anderen Umständen plötzlich oder nach kurzem Intervall auftrat. Dabei wurden Vacuolen beobachtet, bei Tod infolge Ertrinkens (2 Fälle), Coronarthrombose (2), Erhängen (3), postoperativen Schocks (2), posttraumatischen Schocks (2), Methyalkoholvergiftung (3), Stichverletzung des Herzens (2) und Elektrotod (2). Der Vacuoleninhalt kann nach Ansicht der Autoren von außen eingedrungen sein, oder Ausfällung von Protoplasmasäure darstellen.

Weitere Untersuchungen über die vacuoläre Degeneration der Herzmuskelfasern liegen vor von MÜLLER-ROTTER und CAROW (108). Sie beschreiben sie im Stadium der Dekompensation nach allgemeiner Unterkühlung und erklären sie damit, daß nach Untersuchungen von REIN, bei fallender Temperatur die Dissoziationskonstante des Haemoglobins für Sauerstoff abfalle und so der Zelle weniger Sauerstoff angeboten werde.

GROSS-SARRE und GRUNDMANN (59) erzeugten durch experimentelle Quecksilberembolie der Coronargefäße Vacuolen im Herzmuskel. Diese stellen sich aber nur nach Verstopfung der größeren Äste ein, während sie bei Verschuß der kleineren Äste ausbleiben. Die Autoren versuchen diesen Befund so zu deuten, daß sie eine gewisse Sauerstoffversorgung des abhängigen Muskelabschnittes durch Anastomosen annehmen, die die größeren Gefäße untereinander verbinden. Auch bei gewissen Herzmißbildungen wird über Vacuolisierung der Herzmuskelfasern berichtet. So fand ABRIKOSSOFF (1) bereits 1911 bei einem Kind, bei dem die linke Coronararterie von der Arteria pulmonalis abging und bei dem im Bereich eines chronischen Spitzenaneurysmas im der linken Kammer Vacuolen in der Nähe des Zellkerns auftraten, neben

scholligem Zerfall anderer Fasern.

Eine gleiche Beobachtung veröffentlichte ADEBAHR (3) bei einem Kind, das plötzlich auf der Straße zusammenbrach und bei dem ebenfalls die Pulmonalarterie Ursprungsgefäß für den linken Coronarast war. Ihm fielen ebenfalls, sowohl subendocardial, als auch an anderen Stellen im Myocard, zahlreiche Vacuolen mit Deformierung der Kernpole auf. Verfettung und leukozytäre Reaktion wurden immer vermißt. Als Ursache dieser Faserumwandlung macht der Autor die, durch den abnormen Abgang verursachte Hypoxie des Herzens verantwortlich.

Untersuchungen der Herzmuskel von Kindern mit kongenitalen Herzvitiien liegen vor von BOEMKE und SCHMIDT (21). Hier wurden, neben disseminierten Herdchen mit hyalinisierten Fasern, in einem sonst intakt erscheinendem Herzmuskel perinucleäre, optisch leere oder leicht basophil gefärbte Vacuolenbildungen gefunden, vor allem in der Tiefe der Kammermuskulatur und im Papillarmuskel. Gleichartige Bilder lagen in gequollenen Herzmuskelfasern in der Umgebung von Nekrosen vor. In allen Herzen bestand eine hochgradige perivasculäre Oedembildung im Interstitium. Insgesamt handelte es sich also um eine Schädigung aller Stufengrade, von der trüben Schwellung, vacuolären und wachsartigen Degeneration bis zur wachsartigen Nekrose. Die Vacuolen sind nach Ansicht der Autoren noch reversibel, sie deuten sie als Folge einer kurzfristigen Sauerstoffnot vor dem Tode. Der mitunter beobachtete blass-eosinophile oder basophile Inhalt ist entweder als Eiweißfällung durch Eindringen von Plasmaeweiß verschiedenen Dispersionsgrades, oder als Fällung des Protoplasmaeweißes durch hypoxydotische Stoffwechselstörungen, insbesondere Dehydratation und Auflösung des Polypeptidkettengerüsts des Protoplasmas zu erklären.

Auch LINDNER (89) konnte in einem Fall von Vitium cordis bei einem Kind Vacuolen in den Herzmuskelfasern erkennen.

BÜCHNER (24) stieß bei der Untersuchung von Herzmuskelveränderungen von Kaninchen, die nach Anaemisierung durch Zwangsrennen in der Lauftrommel zu einer Überbeanspruchung gezwungen worden waren, auf Nekrosen und erwähnt aufgequollene Herzmuskelfasern mit starker Vacuolenbildung im Protoplasma und völlige Isolierung der Kerne dieser Zellen in nächster Umgebung hypoxischer Nekrosen.

Auch in der Umgebung von Infarkten sieht man nicht selten auf dem Querschnitt der kleinen Trabekel eine gut erhaltene Außenschicht, wogegen die Innenzone Fasern mit blasiger Umwandlung zeigt, neben diffussem Faseroedem und Fibrillolyse. (BÜCHNER 29). Nach BÜCHNER (25, 26, 29) ist die vacuolige Degeneration und ihre Folgen charakteristisch für eine schwere allgemeine Hypoxydose. Diese vacuolige Umwandlung ist reversibel. Sie kommt mit und ohne seröse Transsudation aus den Kapillaren vor, dem Serumaustritt kommt aber keine wesentliche Bedeutung zu, wenn auch eine bestehende zelluläre Hypoxydose dadurch gesteigert wird. Beim hypoxydotischen Schaden handelt es sich also um einen primären Gewebsschaden. Nach Überstehen des O_2 -Mangels verkleinern sich die Vacuolen und es bilden sich hyaline Koazervate in ihnen, die dann natürlich irreversibel sind. BÜCHNER (26, 28) ist der Meinung, daß es sich bei diesem Eiweiß um Fällungen von Protoplasmaeiweiß handle. Durch den hypoxydotischen Zellschaden werden die Löslichkeitsbedingungen für das, in Kugelmolekülen eingelagerte Reserveeiweiß durch Dehydratation grundsätzlich geändert. Bei hochgradigem Sauerstoffmangel kann es auch zur Auflösung des in Kettenmolekülen vorliegenden Polypeptidkettengerüsts des Gerüsteiweißes kommen.

Auch SIMON (148) fand bei der Untersuchung der Herzen von Tieren, die infolge starker Luftverdünnung ad exitum gekommen waren, Herdnekrosen, hyaline Degeneration und Vacuolenbildung.

Sehr detaillierte Untersuchungen, vor allem über die morphologischen Frühveränderungen nach Sauerstoffmangel liegen vor von GRUNDMANN (60) an Hand von experimentellen Untersuchungen am Katzenherzen. Er führt als Frühveränderung das Auftreten eines Herzmuskelfaseroedems an, mit Verbreiterung der Fasern bis auf das Doppelte ihres Volumens. Die einströmende Flüssigkeit lagert sich zunächst interfibrillär ab und bildet kleine Kämmerchen, die von den Fibrillen einerseits und den Z-Streifen andererseits begrenzt werden. Diese oedematösen Fasern lassen die Querstreifung zunächst vermissen. Später kommt es zu einer Ausweitung des perinucleären Hofes, wobei die Sarkosomen an den Rand rücken und einem optisch leeren Feld Platz machen. In diesem Stadium sind die vorhergenannten Kämmerchen nicht mehr zu erkennen, dafür zeigen sich aber feine Spalten zwischen den Fibrillen. Sind die Tiere aber erst einige Stunden nach den Unterdruckversuchen ad exitum gekommen, dann findet man eine enorme Er-

weiterung des perinucleären Hofes auf das vier- bis fünffache. Dieser Raum reicht dann weit bis in die Faser hinein, sie selbst zeigt normale Breite. Kämmerchen und intrafibrilläre Spalten fehlen jetzt. Als weitere Abweichung gegenüber den vorhergenannten Befunden zeigt sich jetzt wieder eine deutliche Querstreifung, außerdem eine Vergrößerung der Sarkosomen im perinucleären Raum, so daß an eine Verschmelzung derselben gedacht werden muß. Schließlich lassen sich noch typische kernnahe, polständige Vacuolen erkennen, denen die Fibrillen ausweichen und die die Kerne deutlich eindellen. Größere Vacuolen bedingen eine Auftreibung der Fasern. In den Fasern, in denen die Vacuolen deutlich ausgebildet sind, fehlt das Faseroedem. Die Vacuolen sind meist optisch leer und färben sich nicht mit Fettfarbstoffen an, manchmal färbt sich der Inhalt mit Ponceau oder Eosin leicht acidophil, selten auch einmal leicht basophil. Nur ganz vereinzelt liegen in den Vacuolen auch leicht acidophile Coazervate. Die typischen kernnahen Vacuolen werden von GRUNDMANN als Zeichen eines akuten schweren Sauerstoffmangels gedeutet, während die übrigen Faserveränderungen, die letztlich bis zur Fibrillolyse fortschreiten können, als Ausdruck einer längerer Zeit bestehenden Sauerstoffnot aufgefasst werden.

Vacuolisierung der Herzmuskelfasern wird auch von OPITZ (116) beschrieben, bei Störung der Sauerstoffversorgung des Herzens im Gefolge chronischer Anaemien. Er hält diese Vacuolen zusammen mit der ebenfalls vorliegenden Verfettung, für einen Ausdruck einer chronischen Ernährungsinsuffizienz des Herzens.

GOEBEL und RUDOLPH (57) konnten bei 14 Kindern, die an interstitieller plasmozellulärer Pneumonie ad exitum gekommen waren, am Herzen Veränderungen beobachten, die dem Formenkreis der vacuolären Degeneration zuzurechnen sind. Ausgangspunkt dieser Veränderungen ist ein Muskelfaseroedem, das morphologisch durch eine Verbreiterung der Fasern und Schwund der Querstreifung in Erscheinung tritt. Weiterhin beschrieben sie eine Ausweitung des perinucleären Raums und unscharfe Begrenzung gegen das übrige Protoplasma der Faser. Selten fand sich eine Erweiterung des Perinucleärraums auf ein Vielfaches, dann war die Querstreifung der Fibrillen aber erhalten. Optisch leere kernnahe Vacuolen wurden nur selten gesehen, dagegen häufiger mehrere kernferne, wobei die Faser aber im letzteren Falle immer deutlicher gebläht war. Reißen die Septen der Vacuolen ein,

dann resultieren die bekannten Röhrenfasern. Als Ursache wird der durch die interstitielle Pneumonie bedingte Sauerstoffmangel angegeben. Die Veränderungen traten besonders im überlasteten rechten Ventrikel zutage.

Auch an hypertrophierten Herzen wurden vacuoläre Veränderungen beobachtet.

LINZBACH (90) fand sie bei der Untersuchung solcher Herzen sehr häufig. Er deutet sie als fortgeschrittenes Stadium der Sarkoplasmavermehrung und als degenerativen Vorgang besonderer Art. Er nimmt an, es handle sich um einen Prozess, bei dem die Herzmuskelfaser noch unter den Bedingungen einer vita minima zu vegetieren vermag. Morphologisch beschreibt er Randständigkeit der Fibrillen und vacuoläre Aufhellung der Mitte der Fasern. Die Kerne sind geschwollen oder ebenfalls vacuolisiert. Bei größeren Fasern können sich auch mehrere Vacuolen entwickeln. Der Inhalt der Vacuolen wird als leicht basophil angegeben, manchmal erkennt man noch Reste untergegangener Fibrillen in ihnen. Im großen und ganzen sind die Vacuolen fettfrei. Weiterhin fielen ihm auch ausgesprochen basophile Vacuolen auf, die eine gleiche färberische Eigenschaft, wie die mukoide Grundsubstanz des Bindegewebes zeigten, vereinzelt fand er auch Verfettungen neben diesem basophilen Inhalt in den Vacuolen. Zuerst sieht man meist in Nachbarschaft des Kerns eine längsgerichtete elliptische Vacuole mit homogen blaßeosinophilem Inhalt. In weiter fortgeschrittenen Stadien entsteht der Eindruck, als löse sich die Kernsubstanz langsam in die Vacuole auf, denn die Basophilie der Vacuole nimmt zu. In späteren Stadien gehen die Kernumrisse vollständig in der basophilen Substanz auf, in der man noch deutlich Reste des eosinophilen fibrillären Materials erkennen kann. LINZBACH hält die von ihm beschriebenen verschiedenen Formen der vacuolären Degeneration für Zeichen einer chronischen Stoffwechselinsuffizienz bzw. eines chronischen Sauerstoffmangels.

Auch NIETH (112) fand bei der Untersuchung von hypertrophen Herzen häufig Vacuolen in den Fasern. Auch er beschreibt ein Zusammenfließen zu größeren Hohlräumen, deutet sie allerdings im Gegensatz zu LINZBACH als ein akutes Phänomen, vor allem, weil jegliche entzündliche Reaktion fehle. Er sah gleichartige Veränderungen auch nach akutem Herztod bei Klappenabriß wegen Endocarditis ulcerosa lenta und bei einem Fall von genuiner Hypertonie mit einer akuten Hirn-

embolie und Atemlähmung. Bei einem plötzlichen Todesfall konnte er auch an einem nicht hypertrophierten Herzmuskel vacuoläre Veränderungen finden.

LINZBACH (92) berichtet auch über eine vacuoläre Verfettung der Muskelfasern hypertrophierter und hyperplastischer Herzen. Diesen Befund konnte er in 5% der Fälle, die zur Untersuchung kamen, erheben. Außer diesen sudanophilen Vacuolen fand er aber auch wieder solche, die keine Affinität zu Fettfarbstoffen zeigten. Weiterhin finden sich bei ihm Angaben über das Vorkommen von röhrenartigen Hohlräumen in den Fasern, die zu einer irreversiblen vacuolären Degeneration mit Fibrillolyse und Faserschwund überleiten. Auch in dieser Arbeit gibt LINZBACH an, daß die verschiedenen Formen der vacuolären Degeneration durch eine Versorgungsinsuffizienz des Myocards hervorgerufen würden und verschiedene Stadien oder Intensitätsgrade dieses Vorgangs darstellten.

Vom gleichen Autor existieren auch Untersuchungen an menschlichen Hungerherzen (91). Hier gibt er an, daß infolge Quellung die Herzmuskelfasern an Umfang zunehmen. Die Ursache der Faserquellung, die bis zur vacuoligen Degeneration auch am atrophischen Herzen fortschreiten kann, muß in einer Permeabilitätserhöhung der Fasermembran gesucht werden. Vielleicht spielt auch die in diesen Fällen vorliegende Hypoproteinaemie eine Rolle. Weiterhin beschreibt LINZBACH in diesen Fällen eine Variante des Faseroedems, das sog. periphere Manteloedem, bei dem die Fibrillen im Zentrum der Faser zusammengedrängt erscheinen und unter dem Sarkolem ein leerer Raum in Erscheinung tritt. Da sich in diesem Raum auch fibrillenartige Bruchstücke zeigen, könnte es sich auch um eine periphere Fibrillolyse handeln. LINZBACH erklärt das Auftreten dieser Veränderung so, daß es nach einer primären Faseratrophie mit Fibrillenverklebung sekundär zum Flüssigkeitseinstrom von außen gekommen sei.

KETTLER (70) erwähnt die vacuoläre Degeneration des Herzmuskels in Kombination mit analogen Veränderungen der Leberzellen. Er beobachtete sie im laufenden Sektionsgut bei Lungen-, Herz-, Nieren- und Hirnerkrankungen. Er betont, daß es einen von Vacuolen völlig freien Herzmuskel kaum gäbe, einzelne seien immer zu finden. Manchmal, wenn gleichzeitig eine braune Atrophie vorliegt, werden die Vacuolen durch eine feine Pigmentschicht umhüllt. Wichtig erscheint die Beobachtung, daß die (Leber) Zellen, die die vacuoläre Degeneration

im Sinne KETTLER's zeigen, (kernnahe, scharf begrenzte Vacuolen), meist eine deutliche Verringerung ihres Volumens erkennen lassen. Der Zellkern lässt meist pathologische Veränderungen vermissen. Die Eindellung des Kerns an seinen Polen bedeutet keine Entartung. Er nimmt an, daß in der Aetiologie der vacuolären Entartung giftige Einwirkungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Ein Übergang der vacuolig degenerierten Zellen in blasig entartete, sei schwer denkbar. Er konnte vor allem beim Menschen und Kaninchen keine sinnvolle Übereinstimmung der vacuoligen Degeneration in Herz und Leber feststellen. Unter 20 positiven Sektionsfällen mit vacuolärer Degeneration des Herzmuskels bei fehlender vacuolärer Degeneration der Leberzellen waren vier Herzerkrankungen und sechs weitere Fälle vertreten, in denen indirekt eine besondere Belastung des Herzens vorlag (Lungenembolie, Kollaps bei Peritonitis u.ä.). KETTLER lehnt das Primat der Büchner'schen Schule von der allgemeinen Hypoxie als Ursache der vacuoligen Zellveränderungen ab und vermisst die Möglichkeit einer anderen Genese als Ursache dieser Vacuolen. Er glaubt, daß auch lokale Ursachen, wie zum Beispiel Capillarerweiterungen mit Plasmaaustritt, eine Rolle bei der Genese dieser Veränderungen spielen könnten und versucht das experimentell zu stützen. Nach KETTLER könnten vielleicht bestimmte Organe wegen ihrer speziellen morphologischen und physikalisch-chemischen Struktur bevorzugt sein, er spricht daher von einer physiologischen Organ disposition. Zur Ausbildung der Vacuolen braucht der Organismus immer noch eine gewisse Menge Sauerstoff. Bei völligem Sauerstoffmangel entsteht eine Nekrose. Die Vacuolisierung kann seiner Meinung nach zum Zelltod führen, muß es aber nicht. Auch in einem weiteren Beitrag befasst er sich mit der vacuolären Degeneration (72). Auch hier trennt er scharf zwischen vacuoliger Degeneration und blasiger Entartung. Er ist mit ALTMANN einer Meinung, daß die Vacuolen durch Flüssigkeitsaufnahme von außen entstünden. Die Erklärung des Vorgangs der Zellverkleinerung trotz Wasseraufnahme bedarf seiner Meinung nach gesonderter Überlegungen. Die Vacuolenbildung ist der Versuch der Zelle einer deletären Verwässerung Einhalt zu gebieten. Die Zellschädigung ist dabei nur gering, der Vorgang selbst durchaus reversibel. Erst bei Progredienz der Noxe versagt dieser Kompensationsmechanismus und die Zelle läuft voll Wasser.

Auch ALTMANN (7) stimmt in einem Diskussionsbeitrag KETTLER bei, daß beide Bilder formalgenetisch auf ähnliche Vorgänge zurückzuführen

ren seien, wobei die Störungen bei der vacuolären Degeneration akut seien und chronisch bei der hydropischen Entartung. Das gelte auch für vergleichbare morphologische Veränderungen am Herzmuskel.

DOERR (34) führt die vacuoläre Degeneration der Herzmuskelfasern an, bei einem Kind mit kongenitaler Stenose des Ductus hepaticus mit schwerem Ikterus. Die Vacuolen waren fett- und glykogenfrei und enthielten ein zart-eosinophiles Material. Bei zwei weiteren Fällen (cystische Pankreasfibrose und Abt-Letterer-Siewe'scher Erkrankung) beobachtete er ebenfalls eine vacuoläre Aufhellung der Fasern. Das Bild des dritten Falles zeigt Röhrenfasern, also Fibrillolyse. DOERR weist mit besonderem Nachdruck darauf hin, daß wirklich hochgradige Faseroedembildung nur dann vorkommt, wenn gleichzeitig eine Hypoproetinaemie vorhanden ist und daß die Pathogenese des Oedems nicht einheitlich sein müsse.

GOEBEL (56) überprüfte eine Reihe von Fällen, die nach WUHRMANNs Konzeption eine Myocardose erwarten lassen müssten und stieß dabei oft auf sudanophobe, kernnahe und kernferne, optisch leere oder leicht acidophile Vacuolen. Ebenfalls fand er Erweiterung des Perinucleärtraumes mit feiner acidophiler Körnelung und Fibrillenauflösung sowie als Endstadium leere Faserschläuche.

MARCHAL (94) erwähnt bei der Untersuchung der Herzen von Cirrhotikern in einem Fall ein intraprotoplasmatisches Oedem mit Vacuolenbildung. Er diskutiert als Ursache hormonelle Stoffwechselstörungen, Anaemie, toxische Alkoholwirkung, Vitamin B 1-Avitaminosen und Kaliummangel.

PROKOP (180) berichtet über das Auftreten kernnaher, meist optisch leerer Vacuolen am Herzmuskel bei vier Fällen von Methylalkoholvergiftung. Er nimmt an, daß durch den zentralen Angriffspunkt des Giftes die periphere Durchblutung gestört werde und daß Methylalkohol eine direkt fermenteschädigende Wirkung habe. Bezüglich der Tatsache, daß die Vacuolen meist in Kernnähe gesehen werden, glaubt der Verfasser, daß die Ursache im Kern selbst gesucht werden müsse, da er den größten Sauerstoffverbrauch habe.

STOEGER (153) fand bei der Untersuchung über die epidemische Säuglingsmyocarditis im Stadium der schweren Parenchymdegeneration Fa-

sern, die in der Mitte aufgeheilt waren und einen in einem optisch leeren Raum freischwebenden Kern zeigten, wobei die Fibrillen zum Teil nur noch am Rande zu erkennen waren.

Daneben beobachteten sie aber auch noch Einzelvacuolen. Zelluläre Reaktionen fehlten an der Stelle der fibrillolytischen Faserausschmelzungen. Daneben fanden sie auch leere Faserschläuche. Auch nach mehrmaliger Injektion von Viren der Gruppe MM, EMC und Fa fand sich feinkörniger Zerfall der Muskelfasern mit teilweise Ausbildung von Vacuolen. Ähnliche Fälle von epidemischer Säuglingsmyocarditis konnte auch BÜCHNER vereinzelt beobachten (28).

ALTMANN(7) behandelt in seinem Handbuchbeitrag sehr ausführlich die vacuoläre Degeneration von Leber und Herz und die Fibrillolyse. Er spricht sich hier für eine Abgrenzung der Abscheidungs-vacuole, (bei der keine stärkere Volumenvermehrung der Zelle vorliege und deren Characteristicum die scharfe Begrenzung ist) und den aus der Fibrillolyse resultierenden Hohlräumen aus. Beide Formen können unter den gleichen Umständen austreten, so zum Beispiel am Herzen bei Sauerstoffmangel. „In aetiologischer Hinsicht bestehen keine qualitativen und prinzipiellen, sondern höchstens quantitative Differenzen, formalgenetisch muß an der Verschiedenheit der Vorgänge festgehalten werden“. ALTMANN zeigt dort auch das Bild einer hochgradigen Fibrillolyse, bei schwerer, durch Kälteagglutinine bedingter Haemolyse. Bei dem Versuch, durch bestimmte Fermentgifte, die an definierten Gliedern der Atmungskette angreifen, das morphologische Substrat der histiotoxischen Hypoxydase zu klären, stießen BECKER und FREY (12) auf das Bild der vacuolären Zellveränderung des Herzens. Durch intracoronarielle Injektion gelang es ihnen, hyaline Nekrosen der Muskelfasern zu erzielen, was sie durch die Tatsache zu erklären versuchen, daß hier praktisch eine totale Blockade der Zellatmung vorliege, die Zelle aber zu irgendwelchen Umsetzungen im Protoplasma nach KETTLER nur unter einer, wenn auch noch so geringen Sauerstoffzufuhr fähig sei. Dagegen konnten sie durch Injektion von Malonsäure, die die Bernsteinsäuredehydrase hemmt, eindeutige Einzelvacuolen und auch mehrkammrige Vacuolen erzeugen. Über die Bernsteinsäuredehydrase wird nämlich nur ein Teil des Substratwasserstoffes übertragen, wogegen für den Rest andere Überträgersysteme zur Verfügung stehen, die

einen Teil der zur Vacuolenbildung nötigen Energie garantieren. Im letzteren Falle fanden sie also neben erweiterten perinucleären Höfen und Ausbildung von Röhrenfasern auch kernnahe Einzelvacuolen, die sie zwischen die beiden beschriebenen Veränderungen stellen und ihnen eine Sonderstellung bezüglich der intrazellulären Stoffwechsellaage zuschreiben, da sie einen gelungenen Kompen-sationsversuch auf das Einströmen von Flüssigkeit darstellen. In einem weiteren Beitrag (13) berichtet BECKER nochmals zusammenfas-send über die histiotoxischen Hypoxydosen und definiert sie hier als eine örtliche, durch eine toxische Störung der fermentativ gesteuerten Zellatmung hervorgerufene Sauerstoffnot. „Jede Störung des oxydativen Stoffwechsels durch zelleigene Abbaustufen, durch im Blute kreisende Stoffwechselprodukte, durch endogene oder exo-gene Toxine führen zum Bilde der histiotoxischen Hypoxydose.“ BEK-KER gibt nun folgende Deutung der Vacuolenentstehung. Bei Behinde-rung der aeroben Zellatmung entstehen saure, klein-molekulare Stoffwechselprodukte von erhöhter osmotischer Wirksamkeit. Dadurch wird eiweißarme Flüssigkeit in die Zelle gezogen. Kann die Zelle den Schaden kompensieren, so wird die eingedrungene Flüssigkeit durch eine Eiweißlipoidfolie abgegrenzt und so auf ein „totes Geleis“ ge-schoben. Die Vacuole ist also das morphologische Zeichen einer ge-lungenen Abwehrleistung. Überschreitet der Schaden aber eine kriti-sche Schwelle, so kommt es zum Einreißen der Folie und die Vacuolen fließen zusammen, bis schließlich das Bild des Zellhydrops entsteht. Der Inhalt der Vacuolen selbst kann, wenn der auslösende Schaden zurückgeht, nach Eindickung in das Interstitium ausgestoßen werden. BECKER lehnt also im Gegensatz zu KETTLER eine prinzipielle Unter-scheidung zwischen den Vacuolen und dem Zellhydrops ab und führt zahlreiche Beispiele von Übergangsformen aus der Literatur an. Er führt weiterhin gegen KETTLER an, daß TROWELL bei vacuolig umge-wandelten Leberzellen nach Unterdruckhypoxie die Leberzellen ver-größert fand und gibt an, daß die Zellgröße einmal von der Menge des einströmenden Wassers abhängt und außerdem aber noch von der Verdichtung des kolloidalen Materials der Zelle. Verfettung konnte er in seinen Versuchen niemals beobachten.

Bei der Untersuchung eines Falles von Athyreosis congenita stieß SCHULTZ (143) auf folgende Veränderungen: Auflösung der kontraktilen Substanz, vacuoläre Hohlräume und scholligen Zerfall neben dem Auftreten mukoider Degenerate. Manchmal sind die Fasern ver-

schmälert, von Vacuolen und Kerntrümmern durchsetzt, Fibrillen sind in ihnen nicht mehr zu erkennen.

Bei der genauen Überprüfung von Myxoedemherzen beobachteten DOERR (33) und DOERR und HOLLDACK (32) neben mukoiden Degeneraten, das Auftreten von Vacuolen im Myocard und im Reizleitungssystem. Sie äussern den Verdacht, daß es sich um eine, die ganze Muskulatur umfassende vacuoläre Degeneration handle. Das wesentliche Kennzeichen dieser Veränderungen sei eine Störung des Wasserstoffwechsels. DOERR betont aber ausdrücklich, daß die Pathogenese der Vacuolen nicht einheitlich sein müsse, da sie durch Flüssigkeitseinstrom in die Faser oder durch Wasserumlagerung in der Faser entstehen könne. Hier muß auch nochmals an die von MARTIN-LOEVENHART und BUNTING erwähnten Befunde TATUMS bei früh thyreoidektomierten Tieren erinnert werden.

Bei Vitamin-E-Mangelratten beschreiben GATZ und HOUGHIN (51) Vacuolisierung der Herzmuskelfasern. Diese Vacuolen sind fettfrei und enthalten keinerlei Pigment. Sie erscheinen sowohl in hyalinisierten basophilen Fasern, als auch in den normal gefärbten. Auch hier kommt es über den Weg des Faseroedems zur vacuolären Abscheidung der Flüssigkeit und letztlich zur Fibrillolyse mit Ausbildung von Röhrenfasern. Interessentiell beobachteten sie ein Oedem.

Auch MASSON und EMMEL (99) beobachteten Vacuolen im Herzmuskel bei Vitamin-E-Mangelratten. Nach Auffassung der Autoren reguliert Vitamin E den Sauerstoffverbrauch der Gewebe, bei Absinken des Vitamin-E-Spiegels sinkt auch der Gehalt an Muskelglykogen, während der O_2 -Verbrauch gesteigert ist.

Weitere Untersuchungen über das morphologische Substrat bei Vitamin-E-Mangel bei Ratten liegen vor von MERUCCI und GILOT (101). Sie stießen dabei neben Nekrosen auf zentrale Vacuolenbildungen in den Fasern, die den Kern einseitig verdrängen.

DÜRCK (39) beschrieb bereits 1908 bei Fällen von Beri-Beri vacuoläre Zellveränderungen im menschlichen Herzmuskel. Er fand eine auffällige Verminderung der fibrillären Substanz, die Fasern stellen zum Teil förmliche Röhren dar, deren Wand durch eine schmale Schicht von Fibrillen gebildet wird, während sich im Innern eine feingranuläre, teilweise auch etwas schaumig-strukturierte Masse

findet. DÜRCK glaubt, daß es sich um eine Art Ausschmelzungsprozess handle, welcher von Sarkoplasma seinen Ausgang nehme und schließlich die Fibrillärsubstanz ganz verdränge. Gleichartige Beobachtungen liegen vor von WENCKEBACH (162).

SCRIBA und LUCKNER (146) erzielten nach siebenwöchentlicher kombinierter Vitamin-B₁-Eiweißmangelernährung bei Ratten analoge Herzmuskelveränderungen. Als erstes Stadium deuten sie eine Quellung der Herzmuskelfasern und anschließende Auflösung der Querstreifen in quere Körnchenreihen, die von einem Schwund der kontraktiven Substanz gefolgt sei und zwar zunächst in der Umgebung des Kerns. Dadurch entstünden fibrillenfreie perinucleäre Höfe, von denen aus der Fibrillenschwund vom Faserzentrum aus zentrifugal fortschreite, bis zuletzt, nach Auflösung auch des Sarkoplasmas nur noch optisch leere Faserschläuche übrigbleiben. Sie berichten auch über das Vorkommen optisch leerer Vacuolen, betonen aber, daß diese Bilder nicht mit den durch Fibrillolyse entstandenen Hohlräumen verwechselt werden dürfen. Die Kerne der vacuolär veränderten Zellen zeigen eine Deformierung ihrer Pole im Sinne einer Eindellung. Daneben beobachteten die Autoren aber auch noch intranucleäre Vacuolen. Im Interstitium fehlte jegliche Zellvermehrung. Causal nehmen sie eine Flüssigkeitsaufnahme in die Faser an, die durch den Eiweißmangel bedingt sein soll. Vitamin B₁ und Eiweißmangel sollen sich also im Endeffekt summieren.

Auch WERNLY (163) erwähnt, daß die von WENCKEBACH beschriebene Sarkolyse auch bei einheimischer Beri-Beri gefunden werden kann, wenn auch in sehr viel geringerem Maße.

DOXIADES (35) fiel bei Fällen kindlicher Beri-Beri trübe Schwellung, Verfettung und hydropisch-vacuoläre Entartung der Herzmuskelfasern auf. Auch er betont das gleichzeitige Vorliegen einer Hypoproteinaemie.

KINTZEN (73) fand bei einem 18 Monate alten Mädchen, das an den Folgen einer cystischen Pankreasnekrose verstorben war, ein stark dilatiertes und allseitig hypertrophiertes Herz. Mikroskopisch zeigte sich neben einem interstitiellen Oedem, eine vacuoläre Degeneration einzelner oder ganzer Gruppen von Herzmuskelfasern neben einer interstitiellen Infiltration von Fibroblasten, Lymphozyten, Plasma-

zellen und auch Granulozyten. Der Autor vermutet, daß es sich um eine sekundäre Komplikation aufgrund der Resorptionsstörungen des Darmes handle und denkt dabei vorwiegend an eine B₁-Avitaminose.

ACKERT (2) sah bei einem Patienten, der nach mehrmaliger Insulinschockbehandlung nach Injektion von 140 E Insulin ad exitum gekommen war, einen ausgedehnten sarkolytischen Herzmuskelschwund. Im einzelnen führt er Quellung und wolkige Trübung des Sarkoplasmas an neben Vacuolenbildung in der Umgebung des Kerns. Schließlich zerfällt das Sarkoplasma in Schollen, die Kerne bleiben erhalten und bilden stellenweise dichtgereimte Kolonnen in den leeren Sarkolemmschläuchen. Das zerstörte Muskelgewebe wird dann durch Bindegewebe ersetzt. Ursächlich wird ein Coronarspasmus verantwortlich gemacht.

Von FRENCH (48) wurden die Herzmuskelveränderungen untersucht, die nach kombiniertem Kalium-Eiweißmangel auftreten. Sie finden sich vorwiegend in den subendocardialen Schichten des rechten und linken Ventrikels.

Zunächst fielen ihm ein Verlust der Querstreifung und Faserhyalinisierungen auf sowie Fibrillenverklumpung. Auch die Kerne zeigten degenerative Erscheinungen. Am Rande und innerhalb der Herde fanden sich Muskelfasern mit Schwellung, blasser Anfärbung, vacuolisiertem Protoplasma und Kernschwellungen. Diese Veränderungen stellen offenbar die primären degenerativen Veränderungen dar. Die folgenden interstitiellen Reaktionen werden von FRENCH als sekundär auf die Faseruntergänge angegeben.

Auch GRUNDNER-CULEMANN (61) überprüfte die morphologischen Veränderungen nach Kaliummangel bei Ratten. Er fand erste Veränderungen bereits nach fünf Tagen, in Form von Auflockerungen des Sarkoplasmas und des Fibrillengefüges. Später kommt es zu Verlust der Querstreifung und diskontinuierlicher Hyalinisierung der Fasern. Am achten Tag stellt sich ein zentrales Faseroedem ein mit Randständigkeit der Fibrillen, gleichzeitig treten interstitielle Infiltrate auf. Nekroseherde finden sich vor allem subendo- und subepicardial, später auch im übrigen Muskel. Die am Rande der Nekrosen liegenden Muskelfasern zeigen vacuoläre Umwandlungen, allerdings spielt diese nach GRUNDNER-CULEMANN nur eine verhältnismässig geringe Rolle. Die beschriebenen Veränderungen finden sich vor allem

im linken Ventrikel.

Auch beim Menschen beobachtete der gleiche Autor (62) Herzmuskelveränderungen bei Diabetes mellitus. Er fand neben einem hochgradigen interstitiellen Oedem ein Faseroedem mit Schwellung der Fasern, Fibrillolyse und als Endzustand leere Sarkolemmschläuche. Daneben beobachtete er das von LINZBACH genannte Manteloedem der Fasern. Außerdem fielen ihm auch optisch leere fettnegative Vacuolen auf. Als Ursache wird der bei diabetischer Acidose auftretende Kaliumverlust genannt.

MC ALLAN (100) sah bei einem Falle von idiopathischer Steathorrhoe herdförmigen Verlust der Querstreifung und Vacuolisierung der Herzmuskelfasern neben anderen degenerativen Veränderungen und interstitieller Fibrose. Als Ursache erwähnt er auch den bei dieser Erkrankung auftretenden Kaliummangel.

SPRAGUE (152) konnte bei der histologischen Untersuchung eines Falles von idiopathischer Herzhypertrophie beim Kind große perinucleäre Vacuolen erkennen, hält sie allerdings für Folgen der Autolyse.

KUGEL und STOLOFF (80) erwähnen bei der Beschreibung von idiopathisch-hypertrophierten Kinderherzen neben Faseratrophien, fettiger Degeneration und Muskelfaserdegenerationen auch das Vorkommen von Faser-vacuolisierungen in einzelnen Fällen.

KUGEL (81) berichtet in einer weiteren Veröffentlichung über Fälle von idiopathischer Herzhypertrophie bei Kindern und erwähnt dabei, im Bereich von herdförmigen Degenerationsbezirken und Narbenherden, Vacuolen in den Muskelfasern in der Nachbarschaft der fibrösen Bezirke.

Auch LEVI und ROUSSELOT (85) konnten bei zwei Fällen idiopathischer Herzhypertrophie u.a. Vacuolen und hydropische Umwandlung der Herzmuskelfasern beobachten, wobei die Fibrillen oft nur noch randständig ausgebildet waren.

ROSSI (136) berichtet einen Fall von Myocarditis interstitialis chronica diffuse mit Vorkommen unregelmässig verschmälelter Muskelfasern mit deutlicher Quer- und Längsstreifung und teilweise starker, feintropfiger Verfettung. Daneben fanden sich aber auch zahlreiche Vacuolen, die teilweise die ganze Faserbreite einnahm-

men und die Fibrillen verdrängten. Das interstitielle Gewebe war verbreitert und diffus, vorwiegend lympho- und plasmazytär, infiltriert.

NOTHACKER und NETSKY (115) befassten sich mit den Herzmuskelveränderungen bei progressiver Muskeldystrophie und beschreiben Narbengebiete mit Muskelbündeln, die auf viele Arten degenerieren und dabei auch Vacuolisierung zeigen.

RÜSSLE (135) erwähnt bei der Beschreibung des morphologischen Substrats der serösen Myocarditis eine Myolyse der Herzmuskelfasern als Folge dieser Entzündung. Sie zeigte sich u.a. auch in Form von Vacuolisierungen des Protoplasmas. Weiter führt er das Vorkommen von Verflüssigungen innerhalb der Sarkolemmschläuche an, als Restzustand bleiben lediglich Faserschläuche bestehen.

FRANZ (47) fand bei einem Fall von lokaler Erfrierung kleinere und größere Herzmuskelbezirke mit vacuolisierten und krümelig zerfallenden Muskelfasern, die manchmal völlig geschwunden waren und wie ausgekämmt erschienen. Im Interstitium fand sich lediglich eine geringgradige Mobilisierung fibro-histiozytärer Elemente. Er deutet dieses Bild als Ausdruck einer serösen Entzündung auf dem Boden einer Intoxikation und betont die Ähnlichkeit mit den Befunden von ZINCK bei Verbrennungen.

ZINCK (170, 171, 172) konnte bei der Untersuchung der Organe von Menschen, die an den Folgen von Verbrennungen gestorben waren, u.a. auch am Herzen morphologische Veränderungen beobachten. Er fand Ausblassung und Lockerung einzelner Herzmuskelbündel mit Quellung der Längs- und Verlust der Querstreifung. Eine der frühesten und gerade beim Kind regelmässigsten Veränderungen ist die axiale Vacuolisierung. Als Vorstufe beobachtete er eine grobkörnige Schwellung des undifferenzierten axialen Plasmas, wobei die Körner die zwei- bis dreifache Größe der Lipofuscingranula haben. ZINCK gibt an, daß die Zahl dieser Körner mit der Entstehung kleiner Vacuolen abnehme. Die axiale Vacuolisierung kann von Glanzstreifen zu Glanzstreifen reichen, der Kern wird am Pol eingedellt. Er zeigt Neigung zu Wandhyperchromatose. Die axilläre vacuoläre Degeneration kann überleiten zur vollkommenen vacuolären Entartung der Faser. Gehäuft sah er die axiale Vacuolisierung in der Umgebung von Venolen. Als Restzustände beschreibt er die bereits mehrfach genann-

ten Faserschläuche. All diese Veränderungen sind Zeichen einer Flüssigkeitsaufnahme und werden gedeutet als Folge einer akuten serösen Entzündung auf dem Boden der, bei der Verbrennung freierwerdenden Eiweißzerfallsprodukte.

Auch von BLÜTHGEN (20) liegen analoge Befunde bei Verbrennungen vor,

Bei Durchsicht der Literatur stellen wir fest, daß unter dem Begriff der vacuolären Degeneration sehr verschiedenartige morphologische Bilder beschrieben werden, die oft nicht klar voneinander abgegrenzt werden. Diese Veränderungen werden von den verschiedenen Autoren mit den unterschiedlichsten Bezeichnungen belegt wie: vacuoläre Degeneration, blasige Entartung, vacuoläre Dystrophie, lysigene Hohlräume u.a. ALTMANN (8) wählte für diese Veränderungen den Begriff der Pathobiose und versteht darunter den Zustand der Zelle unter abnormen äusseren und inneren Bedingungen. „Damit ist also ein stoffwechselphysiologisch, funktionell und strukturell besonders gekennzeichnetes Zwischenreich gemeint, das einerseits der Eubiose, dem Areal der üblichen Schwankungen von Funktion und Struktur, andererseits der Nekrobiose, dem Gebiet der Absterbevorgänge, mit fließenden Grenzen nachbarlich verhaftet ist.“ (ALTMANN 8).

Bei der Besprechung der vacuolären Zellveränderungen beschränken wir uns auf eine Einteilung in zwei Grundformen:

A.I.)

Scharf begrenzte, fettfreie Vacuolen, die ein- oder doppelseitig dem Kern anliegen und ihn am Pol einstauchen oder auch mehr in der Faserperipherie liegen. Sie sind entweder optisch leer oder zeigen einen mehr oder minder stark acidophilen Inhalt.

A.II.)

Die nach Fibrillolyse entstehenden Hohlräume.

Vorstufe beider Veränderungen ist das diffuse Faseroedem, das sich durch besonders deutliches Hervortreten der Querstreifung, Erweiterung der perinucleären Höfe und Fibrillendiastase zu erkennen gibt.

B.)

Über die Art des Vacuoleninhaltes liegen unterschiedliche Angaben vor. Während einzelne Autoren angeben, es handle sich bei dem Vacuoleninhalt (A.I) um Wasser, führen SZABADY (154) und RÜSSE (134) an, daß die Vacuolenflüssigkeit eine vorwiegend wässrige Lösung niedrigmolekularer Kohlehydrate darstelle, die aus dem Glykogenabbau stamme. ALTMANN (6, 8), BOEMKE und SCHMIDT (21), MÜLLER und ROTTER (107) und PICHOTKA (126) beobachteten auch Eiweißlösungen als Vacuoleninhalt.

Einigkeit dürfte nur bezüglich der nach Fibrillolyse auftretenden Hohlräume bestehen. Hier kann es sich nur um Eiweißlösungen handeln, da dieser Veränderung ja eine Auflösung des Struktureiweißes vorausgeht.

C.)

Auch bezüglich der Herkunft des Vacuoleninhaltes gehen die Meinungen auseinander. BECKER (13), KETTLER (72), PICHOTKA (126) und SCRIBA und LUCKNER (146) nehmen an, der Vacuoleninhalt sei von außen in die Zelle eingedrungen. ALTMANN (6,8) gibt bei den wässrigen Abscheidungsvacuolen (A.I) an, das Wasser könne nur aus dem Extrazellulärraum stammen oder durch einen Expulsionsvorgang aus dem Protoplasma ausgepresst werden. Handle es sich dagegen bei dem Vacuoleninhalt (A.I) um Eiweiß, so müsse angenommen werden, es sei Bluteiweiß, was durch Injektion von EVANS-Blue wahrscheinlich gemacht werde, da sich dieser Farbstoff vorher an die Albumine des Blutes koppelte. BÜCHNER (26) dagegen ist der Auffassung, daß ein eiweißartiger Vacuoleninhalt eine Fällung von Protoplasmaeiweiß darstelle. Er nimmt an, durch die hypoxidotischen Stoffwechselstörungen würden die Löslichkeitsbedingungen des in Kugelmolekülen eingelagerten Reserveeiweißes geändert. Bei hochgradiger Sauerstoffnot komme es auch zur partiellen Lockerung und Auflösung des Polypeptidkettengerüsts des Protoplasmas, also des Gerüsteiweißes. Auch EGER (40) und NETTER (110) geben an, der wässrige Vacuoleninhalt werde durch Umlagerung des intraprotoplasmatischen Wassers nach Dehydratation der plasmatischen Strukturen frei. BOEMKE und SCHMIDT (21), DOERR (34) und EGER (40) lassen aber auch die erstgenannte Möglichkeit gelten.

D.)

Das Volumen der vacuolär umgewandelten Zellen (A.I) wird sehr un-

terschiedlich angegeben und geradezu zur Abgrenzung der einzelnen Formen voneinander benutzt. Während ALTMANN (8) bei den unter A.I aufgeführten Vacuolen angibt, das Zellvolumen sei kaum nennenswert vergrößert, meist aber unverändert und MÜLLER (106) erwähnt, daß die Vacuolenbildung zu einer Kerndeformation führe, nicht aber zu einer Volumenzunahme, weist KETTLER (71,72) darauf hin, daß das Volumen der vacuolär umgewandelten (Leber)Zellen meist deutlich verringert sei.

Bei den, meist in der Mehrzahl auftretenden, kernfernen Vacuolen beobachteten GOEBEL und RUDOLPH (57) eine Auftreibung der Fasern. GRUNDMANN (60) gibt aber auch bei größeren Solitärvacuolen bereits eine Volumenzunahme der Faser an.

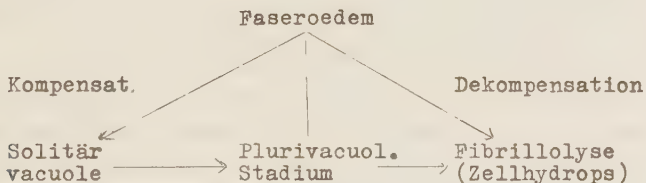
E.)

Die Abscheidungsvacuolen (A.I) werden von den meisten Autoren als reversible Veränderungen angesehen, können aber zu irreversiblen Schäden überleiten (BÜCHNER 25,26, KETTLER 72, TERBRÜGGEN 156). MÜLLER (106) hält die Vacuolenbildung für ein typisches Grenzgebiet reversibler und irreversibler nekrobiotischer Zellveränderungen, ein Zeichen des Zelltodes seien sie jedenfalls nicht. Für den Fall der Fibrillolyse (A.II) nehmen wir selbst an, daß eine Rückbildung der ehemaligen geordneten Struktur nicht mehr möglich ist.

F.)

Als Ursache der vacuolären Zellveränderungen (A.I und A.II) wird von fast allen Autoren der Sauerstoffmangel der Zelle genannt. Grundlegende Arbeiten stammen hier vor allem aus dem Arbeitskreis um BÜCHNER. Vor allem spielen hier bei Sauerstoffmangel entstehende, vorwiegend dem Kohlehydratabbau entstammende, niedrigmolekulare Metabolite eine Rolle (ALTMANN 5,6,8, BECKER und FREY 12, BECKER 13, GOEBEL 58, GRUNDMANN 60, PICHOTKA 126, RÖSSLE 139 u.a.). Obwohl also die unterschiedlichen Erscheinungsformen der vacuolären Zellumwandlung auf den gleichen Grundschaden zurückgeführt werden können, so zeigt sich doch, daß die scharf begrenzten Vacuolen (A.I) eine gewisse Sonderstellung einnehmen, da sie Ausdruck einer gelungenen Kompensation des Schadens sind (ALTMANN 6, 8, RÖSSLE 134). Ihre Sonderstellung zeigt sich bereits bei der Beschreibung des Volumens der Zellen, in denen sie auftreten. (Siehe D.). KETTLER (70) und RÖSSLE (134) vermuten, daß es sich bei der Vacuolenbildung um das Resultat eines Mechanismus handle, der die „Desintegration durch

Verwässerung" (RÖSSLE 134) verhindere. Die Ausbildung scharf begrenzter Abscheidungsvacuolen ist nach RÖSSLE (134), KETTLER (70) und ALTMANN (6,8) eine vitale Leistung der Zelle. Zu ihrer Entstehung bedarf es einer, wenn auch noch so geringen Sauerstoffmenge (KETTLER 70). Sie sind also keinesfalls Ausdruck einer Anoxie der Zelle, sondern der einer Hypoxie. Auch die Aufrechterhaltung der einmal gebildeten Vacuolen kann nur durch laufende Energiezufuhr gewährleistet werden. ALTMANN (8) erwähnt hier die Versuche von HANZON, nach dessen Angaben bei längerem Sauerstoffmangel Fluorescein aus den einmal gebildeten Vacuolen austritt und sich diffus über das Protoplasma ausbreitet. Der also zunächst eingetretene Erfolg der vacuolären Abscheidung kann bei anhaltendem oder verstärktem Schaden zunichte gemacht werden, wobei sich in der Zelle entweder weitere Vacuolen bilden oder dann anschließend eine Auflösung ihrer Plasmastrukturen auftritt, oder indem die Zelle bereits direkt im Anschluß an die Ausbildung der Solitärvacuolen durch Einriß der die Vacuole umgebenden Eiweiß-Lipoidfolie (ALTMANN 8) in das Stadium der völligen Strukturauflösung übergeht. Nach ALTMANN besteht aber auch die Möglichkeit der direkten Fibrillolyse, ohne daß sich vorher Vacuolen (A.I) ausgebildet haben. Dies tritt dann ein, wenn der auslösende Schaden so schwer ist, daß er nicht durch Ausbildung einer Abscheidungsvacuole kompensiert werden kann.



Auch BECKER (13) und GOEBEL (58) nehmen an, daß die Entstehung mehrerer kernferner Vacuolen im Anschluß an die kernnahe Vacuole Ausdruck einer progredienten Schädigung der Zelle sei und daß es durch Konfluenz der Vacuolen zum Zellhydrops mit Fibrillolyse komme. Bezüglich der kausalen Genese der Abscheidungsvacuolen besteht, wie bereits erwähnt, weitgehende Einmütigkeit der Autoren. Sie sind Ausdruck einer akuten Sauerstoffnot der Zelle (ADENBAHR 3, ALTMANN 5, 6, 7, 8, BOEMKE und SCHMIDT 21, BÜCHNER 25,26,27,29, GRUNDMANN 60,

KETTLER 70, MÜLLER 106, MÜLLER-ROTTER 107, MÜLLER-ROTTER-CAROW 108, PICHOTKA 126 u.a.). Die Zellschädigung kann dabei gering sein, muß es aber nicht (PICHOTKA 126). Auf die Abscheidungs vacuole kann der Zelltod folgen, er ist aber nach ALTMANN (8) nicht die Folge der die Vacuolen auslösenden Ursache, sondern tritt deswegen ein, weil die Zellschädigung die kritische Schwelle überschritten hat. Die Ausbildung der Vacuole stellt also gewissermaßen einen Gleichgewichtszustand dar (BECKER und FREY 12). Der kürzeste Zeitraum, in dem sie entstehen können, wird mit einigen Minuten angegeben (ALTMANN 8, KETTLER 72). SZABADY 154 sah bei der Einwirkung isotoni-scher Lösungen vom pH 6 bereits nach einer Minute scharf begrenz-te, optisch leere Vacuolen in supravital behandelten Leberschnitten.

Geht der, die Vacuole (A.I) auslösende Schaden zurück, dann gibt es mehrere Möglichkeiten der Rückbildung. Das freigewordene oder eingeströmte Wasser kann nach ALTMANN (8) wieder in das Protoplasma aufgenommen werden. Handelt es sich bei dem Vacuoleninhalt aber um Eiweißstoffe, die aus der Blutbahn aufgenommen wurden, so müssen diese Proteine eliminiert werden, da die Zelle nur Aminosäuren auf-nahmen und verarbeiten kann, Plasmas eiweiß aber nach EGER (40) einen Fremdkörper darstellt. BÜCHNER (25) gibt für die Leberzelle an, daß sich nach Überstehen des Sauerstoffmangels die Vacuolen verkleinern und hyaline Kugeln entstehen. Entsprechende Bilder fanden sich auch im Herzmuskel. Nach LINZBACH (92) ist es möglich, daß diese Koazerva-te in das Interstitium ausgestoßen werden können. Analoge Bilder wurden auch an Leberzellen beobachtet.

Die Frage, warum die ersten Vacuolen immer in Kernnähe auftreten, wird nicht eindeutig beantwortet. PICHOTKA (126) vermutet, daß sie deswegen hier auftreten, weil diese Stelle am weitesten von der Zellmembran entfernt sei und so den Ort niedrigster Sauerstoffspan-nung darstelle. ALTMANN (8) glaubt, dieser Ort sei wegen seiner Fi-brillenfreiheit für Ablagerungen praedisponiert. GRUNDMANN (60) konnte ein Abströmen der zuerst interfibrillär abgelagerten Flüs-sigkeit in den perinucleären Raum zeigen. PROKOP (130) nimmt an, die Ursache sei im Kern selbst gelegen, da dieser die größte Sau-erstoffzehrung zeige.

Während nun bisher die formale und causale Genese vorwiegend der Abscheidungs vacuolen (A.I) besprochen wurde, soll nun zusammen-

hängend der letztlich zur Fibrillolyse führende Mechanismus besprochen werden.

Angelpunkt des ganzen Geschehens dürften die Mitochondrien der Zelle sein. Es kann heute als gesichert angesehen werden, daß zumindest ein großer Teil der Muskelsarkosomen mit Mitochondrien identisch ist. (ALTMANN 8, LINDNER 89). Diese Mitochondrien sind die Energielieferanten der Zelle und damit nicht nur für die Neubildung von Zellstrukturen sondern vor allem auch für deren Erhaltung verantwortlich (ALTMANN 8). Der zur Erhaltung der Zellstrukturen erforderliche Energieaufwand ist der Mindestumsatz der Zelle. Es bedarf also allein zur Erhaltung der Strukturen ständiger Energiezufuhr (ALTMANN 8, LANG 83, NETTER 110, 111). Die Mitochondrien sind nun die Zellorganellen, die für die Endoxydation der verschiedenen Substrate im Zitronensäurezyklus verantwortlich sind. Die dabei freiwerdenden Energiemengen werden zur Bildung energiereicher Phosphate benutzt, die der Zelle als Energiereserven zur Verfügung stehen. Die Mitochondrien sind also geordnete Multifermentsysteme die Lyo- und Desmofermente enthalten. Wesentlich ist, daß Änderungen der Mitochondrienfunktion immer mit einer Transformation ihrer Struktur einhergehen und umgekehrt (ALTMANN 8, HARMANN und FEIGELSON 63, LANG 83). Funktion und Form der Mitochondrien bedingen sich also gegenseitig (LANG 83). Wenn nun also energieliefernde Reaktionen gestört werden, sei es durch hypoxische, histiotoxische oder irgendeine andere Form der Hypoxydose, dann müsste sich nach dem oben gesagten eine Strukturveränderung an der Mitochondrie erkennen lassen. Dies wurde gerade wieder in neuester Zeit von MÖLBERT (103) für den Fall der hypoxyischen Hypoxydose in Leberzellen elektronenoptisch gezeigt. Am formolfixierten Material ist das aber leider nicht mehr möglich, da diese Fixierung nach ALTMANN (8) bereits irreversible Schäden an der Mitochondrie setzt. Wohl aber müssen sich die durch das Absinken der energieliefernden Reaktionen eintretenden Veränderungen dann an den übrigen Zellstrukturen ablesen lassen.

Ursachen dieser Strukturveränderungen sind im wesentlichen drei komplexe Mechanismen, die sowohl hintereinander, als auch gleichzeitig nebeneinander laufen können und sich gegenseitig bedingen:

1. Elektrolytverschiebungen.
2. Änderungen des osmotischen Drucks und des Zell-pH.
3. Wasserverschiebungen.

Zu 1a.)

Elektrolyte sind im Organismus sehr unterschiedlich zwischen intrazellulärem- und extrazellulärem Raum verteilt. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration übersteigt die des Serums um fast das zwanzigfache. KLINKE (75) gibt zum Beispiel für den Muskel einen Kaliumwert von 530 mgr% und für das Serum einen von 20 mgr% an. Fast 98% des Muskelkaliums liegt in den anisotropen Zonen der Fibrillen vor (DUBUISSON 38). Natrium dagegen ist im extrazellulären Raum höher konzentriert als im Zellinnern. Die Wahrung des osmotischen Drucks der Muskelzelle, die den des Blutes um fast das Doppelte überschreitet (ALTMANN 8, DUBUISSON 38) ist nur unter Energieaufwand möglich (LANG 83, NETTER 110, 111). Bei jeder Konzentration der Herzmuskelfaser wird Kalium in den extrazellulären Raum abgegeben und erst in der Restitutionsphase wird es wieder unter Energieverbrauch zurückgeschleust (FLECKENSTEIN 46, RUMMEL 138). Die Oxydationsenergie des Muskels dient also nicht nur der chemischen Resynthese von Glykogen, Adenosintriphosphorsäure und Kreatinphosphorsäure, sondern wird auch für die restitutiven Kationenverschiebungen benötigt (FLECKENSTEIN 46). Auch für die Aufrechterhaltung der intrazellulären Kaliumkonzentration muß also laufend Energie zugeführt werden (KLINKE 75). Diese Energie zum Einschleusen von Kalium entgegen dem Konzentrationsgefälle wird in erster Linie aus dem Kohlehydratstoffwechsel bezogen und ist von einer ausreichenden Sauerstoffzufuhr abhängig. Sauerstoffmangel wird also an der Muskelzelle zunächst einmal ein Absinken des aktiven Kaliumrücktransportes bewirken. Auch bei der Glykolyse wird Kalium frei, während zur Glykogenese Kalium benötigt wird. Wird im Experiment Atmung und Glykolyse ausgeschaltet, dann treten massive Kaliumverluste auf, dabei schwellen zum Beispiel Froschmuskeln unter Aufnahme von Wasser und Natrium stark an. Beim Warmblüter genügt bereits Sauerstoffmangel allein um Kalium aus der Zelle austreten zu lassen (FLECKENSTEIN 46). Bei Absinken der zellulären Oxydationsleistung muß es also nach und nach zu einem Absinken der intrazellulären Kaliumkonzentration kommen, da die Rückschleusungsrate des Kaliums geringer wird.

1b.)

Eine Abnahme der Oxydationsleistung der Zelle führt aber, wie unten weiter ausgeführt wird, zur Anhäufung saurerer Stoffwechselprodukte, zu deren Ausschleusung Kalium als wichtigstes Zellalkali herangezogen wird (DRUCKREY 36,37).

Sauere Stoffwechselprodukte benötigen zu ihrer Elimination Kalium.

1c.)

Bei Absinken der intrazellulären Kaliumkonzentration aber kommt es zu einem zunächst kompensatorischen Anstieg der Natriumwerte in der Zelle (TRANSMINERALISATION EPPINGER 42,43, GOEBEL 58). Da das Natrium aber aufgrund seines größeren Elektronenradius einen stärkeren Hydratationsgrad hat als das Kalium muß es zu einer Steigerung der physiologischen Hydratation der Zelle kommen. Eine Hydratation der Zelle aber bringt, sofern sie eine bestimmte Grenze nicht überschreitet, eine Steigerung der Umsetzung mit sich (ALTMANN 8). Wird diese kritische Schwelle allerdings überschritten, so kommt es zur Hyperhydratation und damit zum Auftreten einer nicht mehr ertragbaren Strukturauflockerung (ALTMANN 8).

Durch die unter 1a. und 1b. genannten Mechanismen kann es also zu einer Hyperhydratation der Zelle kommen.

2.)

Eine Hyperhydratation der Zelle ist also Ausdruck einer energetischen Insuffizienz derselben. Bei dieser ist aber mit einem weiteren Schädigungsfaktor zu rechnen. Es ist nämlich bekannt, daß bei Absinken der Oxydationsleistung eine vermehrte Bildung und Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte stattfindet. Diese stammen vor allem aus dem Glykogenabbau. Bei Störung des aeroben Kohlehydratabbaus der Zelle kommt es nun zu Unterbindung des Pasteureffektes. (PASTEUR-Effekt: Hemmung der anaeroben Spaltprozesse durch Sauerstoff). Damit aber ist die Möglichkeit zu vermehrtem Auftreten von Milchsäure gegeben. Diese aber hat, im Gegensatz zum hochpolymeren, osmotisch gering wirksamen Glykogen, eine hohe osmotische Wirksamkeit.

Daneben muß aber noch mit anderen Abbauprodukten gerechnet werden, so vor allem mit solchen aus dem Fett- und Eiweißstoffwechsel. So entstehen zum Beispiel aus Aminosäuren bei Sauerstoffmangel, wenn die oxydative Desaminierung gehemmt wird, unter Abspaltung von CO_2 hochwirksame Amine wie Histamin und Tyramin, welche besonders auf den Kreislauf wirken (DRUCKREY 36,37). DRUCKREY fasst alle diese Stoffe unter dem Namen fixe Säuren zusammen und weist darauf hin, daß sie auch bei zellulären Kaliumverlusten auftreten (siehe auch 1b.). Diese fixen Säuren aber sind schwer diffusibel und deshalb osmotisch hochaktiv. Gleichzeitig aber sind sie zum Teil Säuren und können unter Umständen ein Absinken des intrazellulären pH-

Wertes verursachen, der sich umso mehr bemerkbar machen muß, je mehr Kalium die Zelle bereits verloren hat (siehe lb.).

Bei Schädigungsstoffwechsel kommt es also zu einem Auftreten saurer Stoffwechselprodukte.

3.)

Aus den beiden, unter 1 und 2 genannten Mechanismen muß also eine Flüssigkeitsverschiebung resultieren, die sowohl intra- als auch extrazellulären Ursprungs sein kann oder beides zusammen.

An dieser Stelle muß etwas genauer auf die Gedankengänge NETTERS (110) eingegangen werden, der sich genauer mit dem Verhalten des Zellvolumens zum Zell-pH befasste. Die in einer Zelle enthaltenen Proteine liegen in einem gequollenen Zustand vor. Diese Quellung ist durch zwei verschiedene Umstände bedingt:

1. Ein Teil des Quellungswassers ist durch eine pH-unabhängige Bindung an das Eiweiß fixiert. Diese Quellung nennt sich Grundquellung.
2. Der größere Teil des Quellungswassers wird durch osmotischen Zug der in Form dissoziierter Alkalisalze vorliegenden Eiweiße festgehalten, wobei diese Bindung pH-unabhängig ist. Da der Zell-pH physiologischerweise im schwach-alkalischen Bereich liegt, muß Annäherung an den isoelektrischen Punkt, also Säuerung Wasser freigeben. Jetzt wird nämlich das an das Eiweiß gebundene Alkali frei und an die Säuren gekoppelt (siehe lb.). Gleichzeitig aber erfahren die Eiweißmoleküle bei Annäherung an den isoelektrischen Punkt eine Verkürzung ihrer Fadenmoleküle oder vermehrte gegenseitige Anlagerung. Dabei wird das, durch die Elektrolyte vorher im Eiweißgel gebundene Wasser frei und die Eiweißquellung nimmt bis auf den Wert der Grundquellung ab. Das dabei freiwerdende Wasser kann nach NETTER (110) in Form von Vacuolen sichtbar werden. Je nachdem nun aber die Rate der entstehenden sauren Stoffwechselprodukte die Ausschleusungskapazität der Zelle überschreitet oder nicht, muß nun aber im ersteren Falle mit einem, durch osmotischen Zug dieser Stoffe bedingten Wassereinstrom in die Zelle gerechnet werden, wobei das Volumen der Zelle zunimmt. Im zweiten Fall dagegen kann mit einer Volumenverringerung gerechnet werden. Es ist also durchaus möglich, daß das Volumen vacuolär veränderter Zellen (A.l.) vermehrt oder vermindert sein kann. Auf jeden Fall muß festgehalten werden, daß eine Zellschwel-

lung mit einer Entquellung ihrer Gerüststrukturen einhergehen kann. Dabei ist die Annahme einer Permeabilitätsstörung bei Einstrom reinen Wassers noch nicht von Nöten, wohl aber bei Einstrom eiweißhaltiger Flüssigkeit. EGER (40) ist der Meinung, daß der Ausgangspunkt des Zelloedems eine Störung der gerichteten Permeabilität sei. Es muß aber hier festgehalten werden, daß zu Beginn dieser Veränderung eine Herabsetzung der oxidativen Zelleistung steht, als deren Folge sich dann, je nach Schweregrad, eine Permeabilitätsstörung einstellen kann. Die Tatsache, daß UHER(159,160) in oedematösen Muskelzellen einen Kaliumabfall bei gleichzeitiger Natriumanreicherung feststellen konnte, lässt sich also von dieser Kenntnis her erklären.

Zusammenfassend lässt sich also bis jetzt sagen:

Es kommt als Folge des Absinkens der Oxydationsleistung der Zelle zu drei Veränderungen:

1. Die Kaliumkonzentration in der Zelle sinkt ab.
2. Intrazellulär werden saure Stoffwechselprodukte angehäuft, die eine erhöhte osmotische Wirksamkeit aufweisen und ein Absinken des Zell-pH bewirken können.
3. Als Folge der beiden genannten Veränderungen kann es zu einer „Verwässerung“ der Zelle kommen.

Im Falle der Dekompensation aber, wird sich dies am Herzmuskel in einer ganz charakteristischen Weise äussern: die kontraktile Substanz wird sich auflösen. Das Myosin der Herzmuskelfaser liegt nämlich in Form mizellarer Myofibrillen vor. Die Stabilität dieses Proteins ist aber nach GRUNDMANN (60) abhängig von der Kaliumkonzentration und der Azidität der Zelle. Bei Absinken der Kaliumkonzentration und des Zell-pH steigt die Löslichkeit des Myosins, was aber einer Auflösung der Fibrillen gleichkommt. Auch in unseren Fällen handelt es sich im wesentlichen um fibrillolytische Erscheinungen und wir nehmen an, daß auch hier eine Hypoxydose kausal verantwortlich gemacht werden muß.

An dieser Stelle soll noch kurz auf die bei Morbus haemolyticus neonatorum von einzelnen Autoren angegebene Glykogeneinlagerung eingegangen werden, da wir selbst in einem Fall vermehrt Glykogen in Leber und Herz feststellen konnten. Wir selbst verzichteten auf eine Untersuchung des Inselapparates, da dies außerhalb der Fragestellung unserer Arbeit lag. Von vielen Autoren (BERBLINGER 17, BRUNCK 23, EGGIMANN 41, LIEBEGOTT 87,88, POTTER 128,129, RANSTROEM 131, SEI-

FERT 147, TERBRÜGGEN 156, ZOLLINGER 169) wurde nun in solchen Fällen eine Inselhyperplasie beobachtet, deren Genese bis heute immer noch unklar ist. Während BENECKE (15) und LIEBEGOTT annehmen, daß auch funktionell eine Hyperfunktion des Inselsystems vorliege, und TERBRÜGGEN eine A:B-Relation von 1:2,1-2,5, SEIFERT von 1:1,3-3 und BRUNCK eine von 1:3,6 angeben, also ein Überwiegen der insulinproduzierenden B-Zellen, gibt BERBLINGER in seinen Fällen ein Überwiegen der A-Zellen an und bezweifelt deswegen das Vorliegen einer Hyperfunktion SIEGMUND vertrat die Ansicht, daß ein Insulinübergewicht bei versagender Adrenalinwirkung für alle Arten von Glykogenspeicherung wahrscheinlich wäre. Leider fehlen bezüglich des Morbus haemolyticus neonatorum derartige Untersuchungen vollkommen.

Nach BRUNCK (23) soll zwischen Erythroblastose und der echten Thesaurismosis glykogenica ein innerer, statistisch gesicherter Zusammenhang bestehen. Er glaubt, es komme dann zur Ausbildung einer Glykogenose, wenn beide Eltern, sowohl die rezessive Anlage für Diabetes haben und gleichzeitig eine Rh-rh Inkompatibilität vorliege. Auch LIEBEGOTT konnte bei der Mutter eines seiner Fälle von Hydrops congenitus einen latenten, nicht insulär bedingten Diabetes verifizieren.

Ein Gesichtspunkt ist aber noch besonders zu berücksichtigen: es wurde beschrieben, daß in Fällen vermehrter Glykogeneinlagerung die postmortale Glykogenolyse ausblieb oder nur sehr gering auftrat. Dieser Umstand weist tatsächlich auf eine Beziehung zu den echten Glykogenosen hin, da auch hier die postmortale Glykogenolyse unterbleibt. Das konnte als Folge des Vorliegens eines abnormen Glykogens gewertet werden, aber genau so gut als Ausdruck einer Dysenzymie. Auch diese Frage ist bis heute nicht geklärt. Uns aber kommt es mehr darauf an, darauf hinzuweisen, daß in diesen Fällen eine vermehrte Glykogeneinlagerung in den Herzmuskel keinesfalls gegen das Vorliegen einer hypoxydotischen Schädigung spricht, da der bei Hypoxydose zu beobachtende Glykogenschwund auf der Basis eines normalen Glykogenehaltes der Zelle zu betrachten ist und nicht auf der einer primär extrem gesteigerten Glykogeneinlagerung. Vor allem liegt ja auch noch die Möglichkeit vor, daß das eingelagerte Glykogen gar nicht als Substrat verwertbar ist. Jedenfalls wurden auch bei echten Glykogenosen Fibrillenauflösungen beobachtet und u.E. besteht kein Grund sie als Folge der Einlagerung zu betrachten.

Bevor nun auf die Pathogenese der Herzmuskelschäden eingegangen werden soll, müssen zunächst einmal die Faktoren aufgezählt werden, die im Schrifttum als Ursache der Parenchymschäden bei M.h.n. angegeben werden. Es werden dabei genannt:

1. Verstopfung der Capillaren durch Erythrozytenthromben.
2. Haemolyse und ihre Folgen.
3. Permeabilitätsstörungen.
4. Zellgebundene Antigen-Antikörpertraktionen.
5. Hypoxydose.

Die Theorie, daß die Organschäden durch Erythrozytenthromben verursacht sein sollen, wie das WIENER ursprünglich annahm, ist wohl seit langem verlassen worden. Dagegen finden in der Literatur viele Autoren, welche die bei M.h.n. beobachtbaren Parenchymschäden als Folge einer zellständigen Antigen-Antikörperreaktion zu deuten versuchen oder dieser zumindest neben der Haemolyse einen bedeutenden Einfluß auf die Gewebsläsionen zumessen (FANCONI 44, KUNDRATITZ 82, PARSONS 117, PENTSCHEW 120, ROTTER-BÜNGELER 137, SCHMENGLE 140, WOLFF 164 usw.). Es werden dabei zumeist die Untersuchungen von BOORMANN und DODD (22) herangezogen, die angeben, im Versuch in vitro in Geweben Rh-geprägte Substanzen nachgewiesen zu haben, was zunächst auch durchaus einleuchtend erscheint, da sich in den meisten Fällen auch die AB-Substanzen im Gewebe nachweisen lassen. MARTIUS (97) hat nun in neuster Zeit genaue Nachprüfungen durchgeführt unter Verwendung konglutinierender Anti-Rh-Seren. Er konnte dabei weder mit Plazentargewebe, Nabelschnurgewebe, Speichel oder Serum eindeutige Titerensenkungen erzielen. Wurden dagegen agglutinierende Seren verwendet, wie das bisher alle Autoren taten, die sich mit dem Nachweis von Rh-Substanzen im Gewebe befassten, dann traten Titerensenkungen auf, allerdings nicht nur bei Geweben Rh-positiver Individuen, sondern auch bei Rh-negativen. Zur Klärung zieht MARTIUS die Haptenversuche von SIEGERT und SPIELMANN heran, die zeigten, daß agglutinierende Anti-Rh-Seren unspezifische Hemmungen erleiden können, durch die in den Geweben vorkommenden Phosphatide wie Lecithin und Cholesterin, die Titerensenkungen waren also unspezifisch. Die Frage, ob die Parenchymschäden, die bei M.h.n. beobachtet werden können, durch eine zellständige Antigen-Antikörperreaktion bedingt sein können, ist also durch die MARTIUS'schen Untersuchungen zumindest fraglich geworden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Weiter sollen nun noch einige allgemeine Faktoren aufgezählt wer-

den, die vor der Besprechung der Pathogenese berücksichtigt werden müssen:

Allgemein bekannt ist die Tatsache, daß die Kapillar-Permeabilität neugeborener Kinder gesteigert ist. Bei Kindern mit M.h.n. und Frühgeburten ist die Permeabilitätssteigerung und Oedembereitschaft eines der hervorstechendsten Symptome (BICKENBACH 19, KÖTTGEN und BRAUN 77, PATZER 118, PATZER und STECH 119).

Die Adaptation an das extrauterine Leben ist bereits für ein normales Neugeborenes eine deutliche Belastung, vor allem wegen des Abbruchs der diaplazentaren Versorgung und Ausscheidung sowie wegen der Umstellung des Kreislaufs auf extrauterine Bedingungen. Der Geburtsschock selbst wird von SCHÄFER (139) als erste Phase der Alarmreaktion nach SELYE aufgefasst, die Schocksymptome sind sogar bei der Schnittentbindung keinesfalls geringer als bei der Spontangeburt und werden von ihm an Hand des Absinkens des Serumeisenspiegels dargestellt. Als weitere Schocksymptome nennt der Autor Anstieg des Histamins im Nabelschnurblut, Anstieg des Haemoglobins und der Erythrozytenkonzentration, nicht aber des Gesamteiweißgehaltes des Blutes, Abnahme des Blutzuckers, transitorische Verminderung der Alkalireserve u.a., Als Stressoragents nennt er das „Geburtsstrauma“ und das Fasten.

Neugeborene zeigen gesteigerte Brenztraubensäurewerte im Blut und einen weiteren Anstieg nach der Geburt. SCHREIBER und DANKWART (142) machen diesen Brenztraubensäureanstieg für die Neigung zur postnatalen Acidose verantwortlich. Nach Untersuchungen von DIEMER (31) und FRIEDBERG und DIEMER (49) können diese überhöhten Werte Folge der während der Wehen ansteigenden BTS-Werte im mütterlichen Organismus sein. Es muß aber auch nochmals darauf hingewiesen werden, daß jede Form einer Hypoxydose ebenfalls zu einer Hyperlactacidaemie und Hyperpyruvæmie führt.

Weiter ist zu beachten, daß bei Kindern mit M.h.n. nach Angaben von POTTER (128,129) eine Hypoproteinaemie vorliegt. Diese Hypoproteinaemie könnte Ausdruck einer Unreife der Leber sein, aber auch der eines Leberschadens.

Hier wären vor allem auch noch die Untersuchungen von PENTSCHEW (121) über die Genese des Kernikterus zu erwähnen. Er verlegt das Schwergewicht des pathologischen Geschehens in die Leber und nimmt

zu den teils vermuteten, teils nachgewiesenen Leberschädigungen noch eine weitere an, nämlich den Mangel an Bildung eines Anti-Hypoxydins. Er stützt sich dabei auf die Befunde von REIN (132), der nachweisen konnte, daß das Herz nach experimenteller Ausschaltung der Leber fortschreitend insuffizient wird, vor allem, wenn gleichzeitig eine Hypoxie besteht. Da Wiedereinschaltung der Leber einen ähnlichen Erfolg zeitigt wie Strophanthininjektionen, erwog REIN die Möglichkeit, daß die Leber einen Wirkstoff bildet, der das Herz einen Sauerstoffmangel leichter ertragen läßt. Man muß sich fragen, ob ein ähnlicher Mechanismus auch bei M.h.n. vorliegt, da ja auch hier die Leber geschädigt ist.

Zuletzt muß noch darauf hingewiesen werden, daß bei intravasaler Haemolyse Kalium aus den Erythrozyten frei wird und von KLINKE(75) angegeben wird, daß im anaphylaktischen Schock die Grenzmembranen der Zellen ihre Sperrwirkung gegen Kalium zu verlieren scheinen.

So klar es nun nach Durchsicht der Literatur erscheint, daß morphologische Bilder, wie wir sie am Herzmuskel beobachteten, als Folge einer zellulären Hypoxydose auftreten können, so schwer fällt zunächst die Antwort auf die Frage, welche Form der Hypoxydose in unseren Fällen wohl für den Herzmuskelschaden verantwortlich gemacht werden kann.

Gerade bei der Besprechung der Pathogenese des Kernikterus wird immer wieder auf die Rolle der Hypoxydose als Folge einer Anaemie hingewiesen und PHILIPP (124,125) erklärte gerade wieder in letzter Zeit, daß die Hypoxydose wohl als gemeinsame Endstrecke der verschiedensten Schädigungen eine Rolle spiele.

Kein Zweifel dürfte wohl daran bestehen, daß durch den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion an der Erythrozytenmembran eine Agglutination und Haemolyse ausgelöst wird, die natürlich in excessiv gesteigerten Fällen zum Tode führen kann. So erwähnen z.B. MOLLISON und CUTBUSH (102), daß Kinder mit starker Anaemie einen Herztod zu sterben scheinen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß gerade die anaemia neonatorum die geringste Sterblichkeit hat. Jedoch kann wohl ohne Zweifel eine Anaemie für einen Teil der Parenchymschäden verantwortlich gemacht werden. Für einen Herzmuskelschaden spricht zum Beispiel die Beobachtung von ROSSI (136), daß bei Kindern mit M.h.n. unmittelbar nach der Geburt eine deutliche Herzver-

größerung beobachtet werden kann und sich im Ekg deutliche Zeichen einer diffusen Myocardschädigung zeigen. Diese Herzvergrößerung bleibt oft auch nach der Austauschtransfusion bestehen, manchmal wird das Herz nach der Austauschtransfusion sogar noch größer.

Man muß sich also fragen, ob weitere Faktoren gefunden werden können, die einen hypoxyaemischen Organschaden verstärken können.

Hier wäre vor allem an das Histamin und die histaminähnlichen Substanzen zu denken. Darauf deutet vor allem die von vielen Autoren erwähnte Störung der Capillarpermeabilität hin (BICKENBACH 19, HUTH 68, PATZER 118, PATZER und STECH 119, ZOLLINGER 167, 169 usw.). PATZER und STECH (119) machen das bei der Antigen-Antikörperreaktion freiwerdende Histamin für die Entstehung eines protoplasmatischen Kollaps im Sinne EPPINGERS (42, 43) verantwortlich und führen die Früh Todesfälle darauf zurück. HUTH (68) spricht geradezu vom Rh-Schock der Neugeborenen und führt ihn ebenfalls auf das freiwerdende Histamin zurück. Zu erwähnen wären hier vor allem die Arbeiten EPPINGERS (42, 43), dem es gelang, mit Histamin beachtliche Permeabilitätsstörungen an der Capillare zu erzeugen.

Es erhebt sich nun die Frage nach der Herkunft dieses Histamins.

Während man früher annahm, daß Histaminfreisetzung das direkte Resultat eines Zellschadens sei, d.h. daß es nur in bestimmten Zellen vorhanden sei und erst bei deren Zerstörung frei werde, wird von UNGAR (158) heute ein anderer Mechanismus angegeben. Im Blut findet sich ein komplexes proteolytisches System, das sich aus dem Profibrinolysin, einer aktiven Protease und einem Inhibitor, dem Antifibrinolysin zusammensetzt. UNGAR gibt nun an, daß bei einer Antigen-Antikörperreaktion das Proenzym Profibrinolysin zu Fibrinolysin umgewandelt werde. Dieses Fibrinolysin ist eine Protease und macht Histamin aus seinen Bindungen frei. Auch bei Anoxie soll aus den Zellen eine Cytofibrinokinase freiwerden, die gleichfalls Profibrinolysin zu Fibrinolysin umwandelt. Ganz abgesehen nun von der Art der Freisetzung des Histamins muß vor allem darauf hingewiesen werden, daß PETTAY (123) im Nabelschnurblut Neugeborener eine Erhöhung des Histamins nachweisen konnte. Normalerweise wird das anfallende Histamin von der Plazenta entgiftet, die mehr Histaminase enthält als irgend ein anderes Körpergewebe. Es erhebt sich auch also zunächst die Frage, ob bei Kindern mit M.h.n. durch

das in den Plazentargefäßen bei der dort zuerst stattfindenden intravasalen Haemolyse freiwerdende Histamin die histaminentgiftende Kapazität der Plazenta überlastet werden kann. So könnte u.E. der Hydrops universalis erklärt werden, denn gerade bei dieser Spielart des M.h.n. stehen die Capillarpermeabilitätsstörungen im Vordergrund. Daß die Antigen-Antikörperreaktion zunächst in den Plazentargefäßen abläuft, dafür sprechen die Untersuchungen von MARTIUS (97,98), der in seinen untersuchten Plazenten das Maximum der Veränderungen vorwiegend im Zottenstroma finden konnte in Form perivascularer Hyalinisierungen und perivascularen Oedems. Auch werden die stärksten Plazentarveränderungen gerade immer bei Hydrops fetus universalis gefunden (ROTTER-BÜNGELER 137).

War die auslösende Noxe aber geringer, so besteht ein weiterer Gefahrenpunkt erst dann, wenn durch Ausfall der histaminentgiftenden Funktion der Plazenta durch die Geburt das Kind dann auf seine eigenen histaminentgiftenden Funktionen angewiesen ist (HUTH 68). Versagen diese, so kann es zum Schock kommen. Dabei ist vor allem zu berücksichtigen, daß es nach der Geburt zu einem weiteren Anstieg der Konglutinine kommen kann (ROTTER-BÜNGELER 137), und bei der dann folgenden Haemolyse wieder H-Substanzen freiwerden können. ZIEGLER (166) weist vor allem darauf hin, daß es durch Abbau des histidinreichen Globins im Haemoglobin zum Auftreten histaminähnlicher Substanzen kommen könne, die ihrerseits zu schweren Schäden führen können und für den Tod der perakut verlaufenden Fälle verantwortlich gemacht werden könnten. Aber auch sonst ist bekannt, daß Histamin bei der Antigen-Antikörperreaktion frei wird. Nun muß aber nochmals auf die eingangs erwähnte Anämie hingewiesen werden, die sich nicht unbedingt in Form der Senkung der Haemoglobinwerte kundtun muß. Es muß nämlich nach PHILIPP (124,125) damit gerechnet werden, daß die mit Rh-Antikörpern beladenen Erythrozyten nicht mehr voll für den O_2 - CO_2 -Austausch befähigt sind. Es besteht also durchaus die Möglichkeit, daß bei Kindern mit M.h.n. eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe besteht, wobei erschwerend ins Gewicht fällt, daß Neugeborene unmittelbar nach der Geburt sowieso niedrige Sauerstoffwerte im Blut zeigen und erst nach Stunden die Sauerstoffsättigung des Blutes ansteigt. Bei Sauerstoffmangel aber wird vermehrt Histamin gebildet und vor allem verläuft auch der Histaminabbau verzögert (LANG 84), denn die Zerstörung des Histamins ist als oxydative Desaminierung an die Anwesenheit von Sauer-

stoff gebunden und wird mit fallendem O_2 -Druck immer schlechter.

Daß Histamin nun eine Permeabilitätssteigerung der Capillaren erzeugt, steht außer Frage. Vor allem muß durch den Austritt eiweißreicher Blutflüssigkeit nach BÜCHNER (25) mit einer Verstärkung einer evtl. bestehenden Hypoxydose gerechnet werden.

Offen aber ist nun noch die Frage, ob Histamin eine direkte Wirkung auf die Gewebsatmung hat. An der quergestreiften Muskelfaser jedenfalls glaubt EPPINGER (42) eine solche Wirkung annehmen zu können, da solche Fasern, wenn sie experimentell mit Histamin vergiftet werden, ihre Tätigkeit einstellen und nicht mehr erregbar sind. Dieses Phänomen ist durch Abbinden der arteriellen Zufuhr nicht sofort zu erzielen. BÜNGELER (30) gibt an, daß durch Untersuchungen mit dem WARBURG-Apparat nach Injektionen großer Mengen Histamin der Gewebsstoffwechsel genau wie im anaphylaktischen Schock absinkt, während kleine Mengen zu einem Ansteigen der Gewebsatmung führen. Als Stütze unserer Hypothese sehen wir vor allem die Versuche MÜNCHS (109) an, der Tieren, die mehrmals sensibilisiert worden waren, anstelle der Erfolgsinjektion Histamin injizierte und neben anderem im Herzmuskel eine oedematöse Verquellung der Muskelfasern und vielfach auch Vacuolisierung des Protoplasmas feststellte. Vor allem aber muß noch auf einen weiteren Punkt hingewiesen werden. Neugeborene und Frühgeburten zeigen eine gewisse Labilität ihrer Blutzuckerwerte (NORVAL, KENNEDY und BERKSON 113). Nach SEIFERT (147) ist die Blutzuckerregulation des Neugeborenen eine werdende Funktion, was aber umso bemerkenswerter erscheinen muß, da die Energiegewinnung beim Früh- und Neugeborenen vorwiegend aus dem Kohlehydratstoffwechsel erfolgt (ROMMINGER 133). Bei Kindern mit Erythroblastose wurden nun zuweilen verstärkte Blutzuckersenkungen beobachtet (GERRARD 52, NORVAL 114). Letzterer führt dies auf den meist bestehenden Leberschaden zurück, natürlich könnte auch eine Unreife der Leber dabei eine Rolle spielen. Eine solche Blutzuckersenkung müsste aber, selbst wenn sie physiologisch ist, in Kombination mit einer „Histaminvergiftung“ katastrophale Folgen haben, da die bereits bestehende anaemische und histio-toxische Hypoxydose durch die gleichzeitig auftretende Substratmangelhypoxydose verstärkt wird. Leider liegen bei Früh Todesfällen bei M.h.n. noch keine derartigen Untersuchungen vor.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß Kinder mit Erythroblastose, die unmittelbar im Anschluß an die Geburt sterben, einen schweren, vorwiegend fibrillolytischen Herzmuskelschaden zeigen, dessen formale und causale Genese als Ausdruck einer energetischen Insuffizienz der Herzmuskelzelle gedeutet wird.

- 1.) ABRIKOSOFF, A.:
Aneurysma des linken Herzventrikels mit abnormer Abgangsstelle der linken Koronararterie von der Pulmonalis bei einem fünfmonatlichen Kind.
Virch.Arch.203,413-420 (1911)
- 2.) AKERT, K.:
Die Insulin-Myocardose.
Schweiz.med.Wschr.1950,1010-1012
- 3.) ADEBAHR, G.:
Plötzlicher Tod beim Abgang der linken Herzkranzschlagader aus der Arteria pulmonalis.
Zbl.Path.92,177-180 (1954)
- 4.) ALBRECHT, E.:
Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens.
Springer-Verlag Berlin. 1903,233 u.288.
- 5.) ALTMANN, H.W.:
Über das Auftreten von Vacuolen, Einschlusskörperchen und hyalinen Tropfen in den Leberzellen bei experimentellem Sauerstoffmangel.
Zbl.Path. 83,57 (1945/48)
- 6.) ALTMANN, H.W.:
Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel, nach Unterdruckexperimenten an Katzen.
Frankf.Zschr.Path. 60,376-494 (1949)
- 7.) ALTMANN, H.W.:
Disk.bem.zu KETTLER (72).
Verhdl.dtsch.path.Ges.34,337 (1951)
- 8.) ALTMANN, H.W.:
Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas:
Die Pathobiosen.
Hdb.der allg.Path.Springer-Verlag.
1955. II.Bd. 1.Teil:
Das Cytoplasma. 419-612 (1955).
- 9.) ASCHOFF, L.:
Pathologische Anatomie: Allgemeine Ätiologie. Allgemeine pathologische Anatomie.
7.Aufl. Bd.1. 1928. 319 u.401 ff.
- 10.) ASCHOFF, L.:
Pathologische Anatomie: Spezielle pathologische Anatomie. 7.Aufl. Bd.2. 1928. 15 ff.
- 11.) BASSIS, M.L. and J.A. SHEINKOPF:
Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery.
Ann.Int.Med. 42,983-994 (1955)
- 12.) BECKER, V. und R. FREY:
Über Herzmuskelveränderungen beim Hunde nach koronarieller Vergiftung der fermentativen Zellarmung.
Arch.Kreislaufforschg. 19,252-281 (1953)

- 13.) BECKER, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel.
(Histiotoxisch bedingte Hypoxydose).
Kli.Wschr. 1954, 577-584
- 14.) BECKMANN, R.F. FELDMANN und N. SCHÜMMELFEDER:
Erythroblastose-Probleme.
Dtsch.med.Wschr. 1954, 1157-1162
- 15.) BENECKE, E.: Hyperinsulismus und Glykogenspeicherung beim
Ikterus familiaris gravis.
Zbl.Path. 72, 401-409 (1939)
- 16.) BENDA, L. und A. LOCKER:
Die Funktion der Kapillare im Ablauf der Ent-
zündung.
aus: Kapillare und Interstitium.
Thieme-Verlag Stuttgart. 1955, 150-157
- 17.) BERBLINGER, W.: Der Morbus haemolyticus der Neugeborenen.
Virch.Arch. 322, 1-16 (1952)
- 18.) BICKENBACH, W. und F. KIVEL:
Mikroskopische Untersuchungen an Erythro-
blastoseplazenten.
Arch.Gyn. 177, 559-567 (1950)
- 19.) BICKENBACH, W.: Über die Neugeborenenerythroblastose.
Arch.Gyn. 178, 332-347 (1949)
- 20.) BLÜTHGEN, H.: Beitrag zur Pathologie der Verbrennung.
Frankf.Zschr.Path. 58, 85-118 (1944)
- 21.) BOEMKE, F. und H.J. SCHMIDT:
Untersuchungen über Herzmuskelveränderungen
bei kongenitalen Herzfehlern.
Virch.Arch. 319, 613-629 (1951)
- 22.) BOORMAN, K. und B.E. DODD:
The Group Specific Substances A, B, M, N And Rh:
Their Occurrence In Tissues And Body Fluids.
J.Path.and Bact. 55, 329-339 (1943)
- 23.) BRUNCK, J.: Zur Pathogenese der von GIERKEschen Glykogen-
speicherungs-krankheit.
Beitr.Path. 111, 445-456 (1951)
- 24.) BÜCHNER, F.: Das morphologische Substrat der Angina pecto-
ris im Tierexperiment.
Beitr.Path. 92, 311-327 (1933/34)
- 25.) BÜCHNER, F.: Die pathogenetische Wirkung des allgemeinen
Sauerstoffmangels.
Zbl.Path. 83, 53-56 (1945/48)
- 26.) BÜCHNER, F.: Die vacuolige Degeneration. Naturforschung
und Medizin in Deutschland 1939-1946.
Bd.70. Allgemeine Pathologie. Teil I. 130-133
(1948)

- 27.) BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie. München-Berlin 1950.
- 28.) BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie. München-Berlin 1955.
- 29.) BÜCHNER, F.: Hemmungen der Oxydationen als pathogenetisches Prinzip.
Kli.Wschr. 1956, 777-781
- 30.) BÜNGELER, W.: Beiträge zur pathologischen Physiologie der Entzündung.
Frankf.Zschr.Pathn. 44, 1-9 (1933)
- 31.) DIEMER, K.: Der Brenztraubensäure-Blutspiegel während der normalen Schwangerschaft, bei Gestosen und unter der Geburt.
Diss.Mainz 1953.
- 32.) DOERR, W. und K. HOLLDAK: Über das Myxödemherz.
Virch.Arch. 315, 653-671 (1948)
- 33.) DOERR, W.: Herzmuskelveränderungen bei Myxödem.
Zbl.Path. 85, 26-27 (1949)
- 34.) DOERR, W.: Begriffsbestimmung und Therapie des sog. Myocardschadens.
Ther.Wo. 1950, 32-41 ()
- 35.) DOXIADES, .: Das Beri-Berihers im Kindesalter.
Ärztl.Wschr. 1946, 84-86
- 36.) DRUCKREY, H.: Die Stoffwechselvorgänge im Gewebe und ihre Bedeutung für den Kreislauf.
Verhndl.Ges.Kreislforsch. 14, 177-193 (1941)
- 37.) DRUCKREY, H.: Die Stoffwechselvorgänge im Gewebe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Dtsch.med.Wschr. 1943, 619-625
- 38.) DUBUISSON, M.: Sur la répartition des ions dans le muscle strié.
Arch.Internat.Physiol. 52, 439-463 (1942)
- 39.) DÜRCK, H.: Untersuchungen über die pathologische Anatomie der Beri-Beri.
Beitr.Path.Suppl. 8, 1-176 (1908)
- 40.) EGER, W.: Betrachtungen zur Frage der serösen Entzündung und Degeneration am Beispiel der Leber.
Ärztl.Forsch. 1950, 349-361

- 41.) EGGIMAN, P.:
Lésions hépatiques et pancréatiques dans
l'érythroblastose foetale.
Annales Paediatr. 172, 73-98 (1949)
- 42.) EPPINGER, H.:
Über Permeabilitätsstörungen im Kapillar-
bereiche.
Verhdl.Dtsch.Ges.Kreislf. 11, 166-204 (1938)
- 43.) EPPINGER, H.:
Permeabilitätspathologie.
Springerverlag Wien 1949
- 44.) FANCONI, G.:
Klinische Bedeutung des Rhesusfaktors.
Rück- und Vorschau.
Helv.Paed.Acta. I, Suppl.II.9-16 (1946)
- 45.) FINGERLAND, A.:
Diskussionsbem.zu MAYER
Verhdl.Path.Ges. 40, 19 ff.1956
- 46.) FLECKENSTEIN, A.:
Der Kalium-Natrium-Austausch als Energie-
prinzip im Muskel und Nerv.
Springer-Verlag Berlin (1955)
- 47.) FRANZ, G.:
Zur pathologischen Anatomie der Intoxika-
tionsschäden bei lokalen Erfrierungen.
Virch.Arch. 315, 708-722 (1948)
- 48.) FRENCH, J.E.:
A Histological Study Of The Heart Lesions
In Potassium Deficient Rats.
Arch.Path. 53, 485-496 (1952)
- 49.) FRIEDBERG, V. und K. DIEMER:
Untersuchungen der Benztraubensäure in der
Schwangerschaft.
Gynaecologia. 138, 413-424 (1954)
- 50.) FRUNDER, H.:
Der Stoffwechsel des entzündeten und ge-
schädigten Gewebes.
The Symposium on the mechanism of inflam-
mation.
Montreal 1953, 277-288
- 51.) GATZ, A. und O.B. HOUCHIN:
Studies On The Heart Of Vitamin E-defi-
cient Rabbits.
Anat.Record. 110, 249-260 (1951)
- 52.) GERRARD, J.:
Kernicterus and Prematurity.
The Lancet (London) 1950, Vol.II.35
- 53.) GIERKE, E.v.:
Über fetale Blutkrankheiten.
Kli.Wschr. 1931, 2295-2299
- 54.) GIRGENSOHN, H.:
Zur Pathologie der Kreislauforgane.
Dtsch.med.Wschr. 1956, 1421-1422

- 55.) GIRGENSOHN, H.:
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40,49 (1956)
- 56.) GOEBEL, P.:
Histologische Untersuchungen am Herzmuskel
zur Frage der Myocardose.
Beitr.Path. 114,65-77 (1954)
- 57.) GOEBEL, A. und G. RUDOLPH:
Morphologische Veränderungen am Herzen
bei der interstitiellen plasmazellulären
Pneumonie.
Beitr.Path. 115,561-585 (1955)
- 58.) GOEBEL, A.:
Die Pathologie des Mineralstoffwechsels
(Schwermetall und Ionenstoffwechsel) der
Zelle.
Hdb.d.allg.Path. Springer-Verlag 1955.
II.Bd.1.Teil: das Cytoplasma. 389-418 (1955)
- 59.) GROSS, F., H. GRUNDMANN und H.J.SARRE:
Coronardurchblutung, EKG und histologische
Veränderungen bei experimenteller Coronar-
embolie.
Verhdl.dtsch.Ges.Kreislf. 16, 183-189 (1950)
- 60.) GRUNDMANN, E.:
Histologische Untersuchungen über die Wirkung
experimentellen Sauerstoffmangels auf das
Katzenherz.
Beitr.Path. 111,36-76 (1951)
- 61.) GRUNDNER-CULEMANN, A.:
Experimentelle und morphologische Untersu-
chungen über Veränderungen des Herzmuskels
von Ratten bei Kaliummangelernährung.
Arch.Kreislauffg. 18,185-210 (1952)
- 62.) GRUNDNER-CULEMANN A.:
Morphologische Veränderungen des Herzmus-
kels bei Kaliummangel.
Zschr.Kreislf. 43,574-584 (1954)
- 63.) HARMANN, J.W. und M. FEIGELSON:
Studies on mitochondria III. The relations-
ship of structure and finction of mitochondria
from the heart muscle.
Exper.Cell.Res. 3. 47-58. 1952
- 64.) HELMAN, L. und A.T. HERTIG:
Pathological changes in the Plazenta asso-
ziated with Erythroblastosis of the fetus.
AmJ.Path. 14,111-120 (1938)
- 65.) HEROLD, A.:
Beitrag zur Ätiologie, pathologischer Anato-
mie und Pathogenese der kindlichen Leber-
cirrhose.
Helvet.Paed.Acta 10,427-449 (1955)
- 66.) HÖRMANN, G.:
Ein Beitrag zur Diagnose und Prognose
konnataler Syphilis.
Arch.Gyn. 184.481-521 (1954)

- 67.) HÖRMANN, G.:
Haben die sog. Hofbauerzellen der Chorion-
zotten funktionelle Bedeutung?
Zbl.Gyn. 1947,1199-1205
- 68.) HUTH, E.:
Über den Rh-Schock der Neugeborenen.
Zschr.Kinderheilk. 65,431-453 (1948)
- 69.) JAKOB, H.:
Über die Hirnschäden bei Ikterus neonato-
rum gravis. (Kernikterus). Zugleich ein
Beitrag zur Frage der elektiven Vulnerabi-
lität einzelner Hirnabschnitte bei Hypox-
ämie.
Arch.Psych.u.Nervenheilk. 180,1-22 (1948)
- 70.) KETTLER, L.H.:
Über die vacuolige Degeneration der Leber-
zellen.
Virch.Arch. 315,587-640 (1948)
- 71.) KETTLER, L.H.:
Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderun-
gen in der Leber und Niere.
Arch.Arch. 321,326-354 (1951/52)
- 72.) KETTLER, L.H.:
Die blasige Entartung der Leber und Nieren-
epithelien.
Verhndl.dtsch.Path.Ges. 34,333-336 (1950)
- 73.) KINTZEN, W.:
Zystische Pankreasfibrose kombiniert mit
Myocardfibrose.
Int.Zschr.Vitaminforschg. 22,273-289 (1950)
- 74.) KIVEL, F.:
Die Plazenta bei der Erythroblastosis fetalis.
Diss.Münster 1950
- 75.) KLINKE, K.:
Die klinische Bedeutung der Störungen des
Kaliumhaushaltes.
Kinderärztl.Praxis 21,211-219 (1953)
- 76.) KLOOS, K.:
Pathol.anatomische Grundlagen der Embryo-
pathia diabetica.
Kli.Wschr. 1951,557-560
- 77.) KÖTTGEN, U. und E. BRAUN:
Frühgeburt und Kernicterus.
Zschr.Kinderheilk. 76,454-461 (1955)
- 78.) KRITZLER, R.A.:
Acute high altitude Anoxia.
War med. 6,369-377 (1944)
- 79.) KÜHL, I.:
Zur Pathohistologie zerebraler Schäden
bei Erythroblastoseis fetalis.
Zbl.Path. 92,203-209 (1954)
- 80.) KUGEL, M.A. und E.G. STOLOFF:
Dilatation and Hypertrophie of the heart
in infants and in young children.
Amer.J.of Diseases of Children 45,828-864
(1933)

- 81.) KUGEL, M.A.:
Enlargement of the Heart in Infants and
young children.
The Am.Heart.J. 17,602-615 (1939)
- 82.) KUNDRATITZ, A.:
Bedeutung der Allergie für die Erkrankungen
des Kindesalters.
Hansen Allergie. 1027-1064 (1956)
- 83.) LANG, K.:
Die Fermentsysteme der Zelle.
Kli.Wschr. 1955, 300-305
- 84.) LANG, K.:
Der intermediäre Stoffwechsel.
Springerverlag. Berlin 1952.
- 85.) LEVY, H.L. und ROUSSELOT:
Cardiac Hypertrophie of unknown etiology
in young adults.
Am.Heart.J. 9,178-195 (1934)
- 86.) LEWIS, R.B. and W.HAYMAKER:
High Altitude Hypoxia.
The J.of Aviation Med. 19,306-336 (1948)
- 87.) LIEBEGOTT, G.:
Zur Pathogenese des Hydrops congenitus.
Beitr.Path.Anat. 101,319-334 (1938)
- 88.) LIEBEGOTT, G.:
Disk.bem.zu ZOLLINGER.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40,53 (1956)
- 89.) LINDNER, E.:
Zum Problem der Sarkosomen.
Verhdl.Path. 38,154-156 (1955)
- 90.) LINZBACH, A.J.:
Mikrometrische und histologische Analyse
hypertropher menschlicher Herzen.
Virch.Arch. 314,534-594 (1947)
- 91.) LINZBACH, A.J.:
Mikrometrische und histologische Analyse
menschlicher Hungerherzen.
Virch.Arch. 314,600-615 (1947)
- 92.) LINZBACH, A.J.:
Über die vacuoläre Verfettung der Herz-
muskelfasern.
Virch.Arch. 321,611-622 (1951/52)
- 93.) LUCKNER, H. und K.SCRIBA:
Über die hydropische und cardiovasculäre
Form der Beriberi und ihre Entstehung.
Dtsch.Arch.klin.Med. 194,396-433 (1949)
- 94.) MARCHAL, G., G. DUHAMEL, WEIL-PAGE and ROUX:
Le coeur des cirrhotiques.
Arch.Mal.Coeur 45,585-595 (1952)
- 95.) MARTIN, G.H., C.H. BUNTING and A.S. LOEVENHART:
The morphological changes in the tissue of
the rabbit as a result of reduced Oxydation.
The J.of Pharm.and exp.Ther. 8,112-113 (1916)

- 96.) MARTIN, H.G., A.S. LOEVENHART and C.H. BUNTING:
The morphological changes in the tissues of
the rabbit as a result of reduced oxydation.
J.exper.Med. 27,399-412 (1918)
- 97.) MARTIUS, G.:
Die Pathogenese des Morbus haemolyticus
neonatorum.
Georg Thieme Verlag Stuttg. 1956
- 98.) MARTIUS, G.:
Histologische Untersuchungen der Plazenta
zur Frage der Pathogenese des Morbus haemo-
lyticus neonatorum.
Zbl. Gyn. 78,2060-2065 (1956)
- 99.) MASON, K.E. und A.F. EMMEL:
Vitamin E ans muscle pigment in the rat.
Anat.Rec. 92,33-59 (1945)
- 100.) McALLEN, P.M.:
Myocardial changes Occuring in Potassium
deficiency.
Brit.Heart.J. 17,5-14 (1955)
- 101.) MERUCCI, P. und G.B. GILOT:
Alteratione elettrocardiografiche ed istio-
pathologiche nel miocardio do sonigii in
avitaminosis E.
Arch.de Vecchi 19,737-747 (1953)
- 102.) MOLLISON, P.L. and M.CUTBUSH:
Haemolytic disease of the newborn:
Criteria of severitiy.
Brit.Med.J. 4594,125-130 (1949)
- 103.) MÖLBERT, E. und D. HUERRITORE:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen
am Leberparenchym bei akuter Hypoxie.
Beitr.Path.und path.Anat. 117,32-49 (1957)
- 104.) MÖNCKEBERG, J.G.:
Die Pathologie der Gewebe im Kindesalter.
Hdb.der allg.Path.und der pathol.Anat.
des Kindesalters. Wiesbaden 1912.66.
- 105.) MÖNCKEBERG, J.G.:
Die Erkrankungen des Myocards und des spezi-
fischen Muskelsystems.
Hdb.der spez.pathol.Anat.und Histologie
von F. Henke und O. Lubarsch. Berlin
1924. Bd.II. 405-405.
- 106.) MULLER, E.:
Der Zellitod.
Hdb.d.allg.Path.
Springerverlag Berlin 1955 II.Bd.
1.Teil: Das Cytoplasma. 613-679.
- 107.) MULLER, E. und W.ROTTER:
Über histologische Veränderungen beim
akuten Höhenitod.
Beitr.Path. 107,156-172 (1942)

- 108.) MÜLLER, E., W. ROTTER und G. CAROW:
Über Untersuchungsergebnisse bei Todesfällen
nach allgemeiner Unterkühlung des Menschen
in Seenot.
Beitr.Path. 108,551-589 (1943)
- 109.) MÜNCH, O.:
Über die Rolle des Histamins bei der aller-
gischen Entzündung.
Virch.Arch. 319,81-106 (1950)
- 110.) NETTER, H.:
Die Feinstruktur der Zelle als dynamisches
Phänomen.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 33,8-18 (1950)
- 111.) NETTER, H.:
Zur Energetik der stationären Zustände
in der Zelle.
Naturwissenschaft 40,260-267 (1953)
- 112.) NIETH, H.:
Histologische und cytologische Untersuchungen
am menschlichen Herzmuskel nach Hypertrophie
und Insufizienz.
Beitr.Path. 110,618-634 (1949)
- 113.) NORVAL, M.A., R. L. KENNEDY and J. BERKSON:
Blood sugar in newborn infants.
The J.of Ped. 34,342-351 (1949)
- 114.) NORVAL, M.A.:
Blood sugar in premature infants.
J.of Ped. 36,171-184 (1950)
- 115.) NOTHACKER, W.G.und M.G.NETZKY:
Myocardial lesions in progressiv muscular
dystrophie.
Arch.Path. 50,578-590 (1950)
- 116.) OPITZ, E.:
Herzmuskelveränderungen durch Störung der
Sauerstoffzufuhr.
Zschr.Kreislauff. 27,227-237 (1935)
- 117.) PARSONS, L.:
The Clinican and the Rh-factor.
The Lancet (London) 1947,815-820.
- 118.) PATZER, H.:
Die Pathogenese des icterus gravis neonatorum.
VEB Georg Thieme-Verlag Leipzig 1953.
- 119.) PATZER, H. und D. STECH:
Todesursachen beim Ikterus gravis neonatorum.
M.M.Wschr. 1955,633-636.
- 120.) PENTSCHEW, A.:
Encephalopathia posticterica infantum.
Arch.Psych.u.Nervenkrankh. 180,118-201 (1948)
- 121.) PENTSCHEW, A.:
Über die Beziehungen zwischen Gehirn und
Leber bei der Encephalopathia infantum
im Licht neuerer Forschungsergebnisse.
Nervenarzt 20,220-224 (1949)

- 122.) PETERS, G.:
Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems.
Georg Thieme Verlag Stuttg. 1951.
- 123.) PETTAY, O.:
Investigations onto the Histamine Content of Umbilical Blood.
Acta paed. 39, 283-290 (1950)
- 124.) PHILLIPP, E.:
Zur Pathogenese und Therapie der Erythroblastose des Neugeborenen.
D.M.Wschr. 1956, 961-963
- 125.) PHILLIPP, E.:
Die Erythroblastose des Neugeborenen vom Standpunkt des Klinikers.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40, 40-48 (1956)
- 126.) PICHOTKA, J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Hhentods.
Beitr.Path. 107, 117-155 (1942)
- 127.) POTTER, E.L.:
Diagnosis of Erythroblastosis in the macerated fetus.
Arch.Path. 41, 223-230 (1946)
- 128.) POTTER, E.L.:
Rh... its Relation to congenital hemolytic Disease and to Intragroup Transfusion Reaction.
The Year Book Publishers Inc. Chicago Repr. 1948. Copyright 1947.
- 129.) POTTER, E.L.:
Pathology of the fetus. and the Newborn.
Chicago 1952.
- 130.) PROKOP, O.:
Vacuolige Degeneration des Herzens bei der Methylalkoholvergiftung.
Dtsch.Zschr.f.Ger.Med. 40, 127-133 (1950)
- 131.) RANSTROEM, S.:
The morbid anatomy of erythroblastosis fetalis and its relation to the Rh-factor.
Acta paed. 40, 41-58 (1951)
- 132.) REIN, H.:
Physiologische Beziehungen zwischen der Leber und dem Energiestoffwechsel des Herzens.
Kli.Wschr. 1942, 873-877.
- 133.) ROMMINGER, E.:
Stoffwechsel und Ernährung des frühgeborenen Kindes.
Mschr.Kinderheilk. 101, 138-146 (1953)
- 134.) RSSLE, R.:
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.
Jahreskurse ärztliche Fortbildung 9, 3-28 (1918)

- 135.) RÖSSLE, R.:
Über die serösen Entzündungen der Organe.
Virch.Arch. 311,252-284 (1943/44)
- 136.) ROSSI, E.:
Herzkrankheiten im Säuglingsalter.
Georg Thieme-Verlag Stuttg. 1954.
- 137.) ROTTER, W. und W. BÜNGELER:
Lehrbuch der spez.Pathol.Anat.
v. E.KAUFMANN.
herausg.von M.STAEMMLER Berlin 1955,
665-671
- 138.) RUMMEL, W.:
Energetik oder Organisation selektiver
Permeation.
Naturwissenschaften 40,277-285 (1953)
- 139.) SCHÄFER, K.H.:
Die Geburt als Eingriff auf den kindlichen
Organismus.
Mschr.Kinderheilk. 101,158-160 (1953)
- 140.) SCHMENGLER, F.E.:
Leber und Gallenwege.
Aus Hansen: Allergie 704-728
- 141.) SCHMORL, G.:
Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, ins-
besondere der dabei auftretenden Gehirn-
veränderungen.
Verhdl.Path. 6,109-115 (1904)
- 142.) SCHREIER, K. und R. DANKWART:
Über den Brenztraubensäuregehalt des Blutes
während der ersten Lebensstunden.
Kli.Wschr. 1951,263-264.
- 143.) SCHULTZ, A.:
Über einen Fall von Athyreosis congenita
(Myxödem), mit besonderer Berücksichtigung
der dabei auftretenden Herzmuskelveränderun-
gen.
Virch.Arch. 232,302-315 (1921)
- 144.) SCRIBA, K.:
Über die Morphologie der Herzmuskulatur
bei experimenteller Beri-beri.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 31,343-347 (1938)
- 145.) SCRIBA, K.:
Morphologische Untersuchungen über B.Avita-
minose und Eiweißmangelernährung an jungen
Albinoratten.
Beitr.Path. 104,76-138 (1940)
- 146.) SCRIBA, K. und H. LUCKNER:
Das Beri-berihertz im Tierexperiment.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 196,193-211 (1949/50)
- 147.) SEIFERT, G.:
Die Pathologie des kindlichen Pankreas.
VEB Georg Thieme-Verlag Leipzig (1956) 96.
- 148.) SIMON, L.:
Histologische Untersuchungen des Herzmuskels
zufolge starker Luftverdünnung zugrunde ge-
gangener Tiere. Zbl.Path. 82,231 (1944/45)

- 149.) SOEKEN, G.:
Sauerstoffmangel des Gehirns.
Zbl.Path. 92, 315 (1954)
- 150.) SOEKEN, G.:
Histologischer Befund am Gehirn nach Ikterus
gravis neonatorum.
M.M.Wschr. 1953, 834
- 151.) SOEKEN, G.:
Disk.bem.zu ZOLLINGER.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40, 49 (1956)
- 152.) SPRAGUE, H.B., E.E. BLAND und P.D. WHITE:
Congenital idiopathic Hypertrophie of the
heart.
Amer.J.of Dis.Child. 41, 877-886 (1931)
- 153.) STOEGER, E.:
Weitere Untersuchungen über epidemische Myo-
carditis (Schwielenherz) des Säuglings.
Zschr.Kinderheilk. 71, 319-356 (1952)
- 154.) SZABADY, G.:
Experimentell-morphologische Untersuchungen
der Leber durch starke Luftverdünnung be-
schädigter Tiere.
Zbl.Path. 82, 232 (1944/45)
- 155.) TATUM
zit. nach MARTIN-LOEVENHART-BUNTING (96)
- 156.) TERBRÜGGEN, A.:
Der Degenerationsbegriff in der Pathologie
und Medizin.
Ärztl.Forschung 4, Bd.I. 517-522 (1950)
- 157.) TERBRÜGGEN, A.:
Untersuchungen über Inselapparat und
Inseladenome des Pankreas, insbesondere
über die Zelltypen bei Diabetes mellitus
und Spontanhypoglykaemie.
Virch.Arch. 315, 407-460 (1948)
- 158.) UNGAR, G.:
The fibrinolytic System and inflammation.
Abstract from: The Symposium on the mecha-
nism of inflammation.
Montreal 1953, 253-260.
- 159.) UHER, V.:
Die parenchymatöse Degeneration.
Virch.Arch. 281, 821-845 (1931)
- 160.) UHER, V.:
Ein weiterer Beitrag zur parenchymatösen
Entartung.
Virch.Arch. 284, 880-889 (1932)
- 161.) VORTEL, V.:
Diskuss.bem.zu ZOLLINGER
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40, 51 ff (1956)
- 162.) WENCKEBACH, K.F.:
Das Beri-Beriberz. Morphologie, Klinik,
Pathogenese.
Berlin und Wien. Springer-Verlag 1934

- 163.) WERNLY, M.:
Zur Morphologie des einheimischen Beri-
berihersens.
Schw.med.Wschr. 1945, 365-368
- 164.) WOLFF, J.:
Icterus neonatorum gravis, seine Pathogenese
und Behandlung.
Arch.Gyn. 178, 347-350 (1950)
- 165.) ZEITLHOFER, J. und SPEISER, P.:
Diffuse intraacinar Lebercirrhose und
Hydrops congenitus bei Rh-inkompatibilität.
Österr.Zschr.Kinderheilk. 5, 217-232 (1950)
- 166.) ZIEGLER, E.:
Über die klinische Bedeutung des Rhesus-
systems beim Morbus haemolyticus neonato-
rum (Ein Beitrag zur Pathogenese desselben).
Helvet.Paed.Acta I, Suppl. II, Fasc. 5, 41-49
(1946)
- 167.) ZOLLINGER, H.U.:
Pathologische Anatomie und Pathogenese des
familiären Morbus haemolyticus neonatorum.
Helvet.Paed.Acta I, Suppl. II, 127-160 (1945)
- 168.) ZOLLINGER, H.U.:
Die biliäre Lebercirrhose im Säuglings- und
Kleinkindalter und ihre Beziehung zum Morbus
haemolyticus neonatorum.
Helvet.Paed.acta I. Suppl. II.
104-126 (1945)
- 169.) ZOLLINGER, H.U.:
Die Pathologische Anatomie der Erythroblasto-
se.
Verhdl.dtsch.Path.Ges. 40, 22-40 (1956)
- 170.) ZINK, K.H.:
Pathologische Histologie des Kreislaufs
nach Verbrennungen.
Verhdl.dtsch.Ges.Kreislauff. 11, 263-275
(1938)
- 171.) ZINK, K.H.:
Disk.bem. zu SCRIBA
Verhdl.Path.Ges. 31, 347 (1938)
- 172.) ZINK, K.H.:
Pathologische Anatomie der Verbrennung, zu-
gleich ein Beitrag zur Frage der Blutgewebs-
schranke und zur Morphologie der Eiweißzer-
fallsvergiftungen.
Veröffentl.Konstitut und Wehrpath. Heft 46,
1-232 (1940)
- 173.) ZISCHKA, W.:
Symmetrische Erweichung und Ikterus beider
Ammonshörner bei einem 12 Tage alten Kind
mit Ikterus neonatorum und epileptiformen
Krämpfen.
Zbl.Path. 79, 71-75 (1942)

Herrn Professor Dr. med. H.G. Fassbender danke ich recht herzlich für die Überlassung des bearbeiteten Themas und für seine Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Klinge gilt mein besonderer Dank dafür, daß ich diese Arbeit an dem ihm unterstellten Institut durchführen konnte.

Ferner bin ich verpflichtet Herrn Prof. Dr. med. Köttgen und Herrn Prof. Dr. med. Schwalm für die klinischen Angaben und für die bereitwillige Überlassung der Krankenblätter.

Lebenslauf.

Am 4 Januar 1925 wurde ich in Frankenthal als Sohn des Buchhändlers Karl Bechtelsheimer und seiner Ehefrau Luise geb. Schlachter geboren. Nach Besuch der Grundschule für 5 Jahre besuchte ich zuerst das Progymnasium in Frankenthal und dann das Realgymnasium in Ludwigshafen. Nach Ableistung der Wehrpflicht und Kriegsgefangenschaft bestand ich 1945 in Ludwigshafen das Abitur.

Meine Studienzeit verbrachte ich in Mainz, wo ich 1949 die ärztliche Vorprüfung und 1954 die ärztliche Prüfung ablegte. Danach war ich drei Jahre als Assistent am Pathologischen Institut der Universität Mainz tätig. Seit 1957 bin ich Assistent am Pathologischen Institut der städtischen Krankenanstalten Mannheim.

